

**EINFLUSS DER PYRIMIDINMONONUCLEOTIDE
URIDIN-5-MONOPHOSPHAT UND
CYTIDIN-5-MONOPHOSPHAT AUF DIE DURCH
ALLOPURINOL HERABGESETZTEN
HARNSÄUREPLASMASPIEGEL UND
HARNSÄUREAUSSCHIEDUNGEN DES MENSCHEN
UNTER DEN BEDINGUNGEN EINER
PURINFREIEN FORMELDIÄT**

Ursula Martin

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. N. Zöllner

EINFLUSS DER PYRIMIDINMONONUCLEOTIDE URIDIN-5-MONOPHOSPHAT
UND CYTIDIN-5-MONOPHOSPHAT AUF DIE DURCH ALLOPURINOL
HERABGESETZTEN HARNSÄUREPLASMASPIEGEL UND HARNSÄUREAUS-
SCHEIDUNGEN DES MENSCHEN UNTER DEN BEDINGUNGEN EINER
PURINFREIEN FORMELDIÄT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ursula Martin
aus Marl

München 1975

Berichterstatter: PD. Dr. G. Wolfram

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 2. 12. 1975



I. Vorwort	1
II. Einleitung	2
III. Die Bedeutung der Kunst im Leben	3
IV. Die Kunst als Ausdruck des Lebens	4
V. Die Kunst als Ausdruck des Geistes	5
VI. Die Kunst als Ausdruck des Herzens	6
VII. Die Kunst als Ausdruck des Verstandes	7
VIII. Die Kunst als Ausdruck des Willens	8
IX. Die Kunst als Ausdruck des Gefühls	9
X. Die Kunst als Ausdruck des Intellekts	10
XI. Die Kunst als Ausdruck des Charakters	11
XII. Die Kunst als Ausdruck des Lebens	12
XIII. Die Kunst als Ausdruck des Geistes	13
XIV. Die Kunst als Ausdruck des Herzens	14
XV. Die Kunst als Ausdruck des Verstandes	15
XVI. Die Kunst als Ausdruck des Willens	16
XVII. Die Kunst als Ausdruck des Gefühls	17
XVIII. Die Kunst als Ausdruck des Intellekts	18
XIX. Die Kunst als Ausdruck des Charakters	19
XX. Die Kunst als Ausdruck des Lebens	20
XXI. Die Kunst als Ausdruck des Geistes	21
XXII. Die Kunst als Ausdruck des Herzens	22
XXIII. Die Kunst als Ausdruck des Verstandes	23
XXIV. Die Kunst als Ausdruck des Willens	24
XXV. Die Kunst als Ausdruck des Gefühls	25
XXVI. Die Kunst als Ausdruck des Intellekts	26
XXVII. Die Kunst als Ausdruck des Charakters	27
XXVIII. Die Kunst als Ausdruck des Lebens	28
XXIX. Die Kunst als Ausdruck des Geistes	29
XXX. Die Kunst als Ausdruck des Herzens	30
XXXI. Die Kunst als Ausdruck des Verstandes	31
XXXII. Die Kunst als Ausdruck des Willens	32
XXXIII. Die Kunst als Ausdruck des Gefühls	33
XXXIV. Die Kunst als Ausdruck des Intellekts	34
XXXV. Die Kunst als Ausdruck des Charakters	35
XXXVI. Die Kunst als Ausdruck des Lebens	36
XXXVII. Die Kunst als Ausdruck des Geistes	37
XXXVIII. Die Kunst als Ausdruck des Herzens	38
XXXIX. Die Kunst als Ausdruck des Verstandes	39
XL. Die Kunst als Ausdruck des Willens	40
XLI. Die Kunst als Ausdruck des Gefühls	41
XLII. Die Kunst als Ausdruck des Intellekts	42
XLIII. Die Kunst als Ausdruck des Charakters	43
XLIV. Die Kunst als Ausdruck des Lebens	44
XLV. Die Kunst als Ausdruck des Geistes	45
XLVI. Die Kunst als Ausdruck des Herzens	46
XLVII. Die Kunst als Ausdruck des Verstandes	47
XLVIII. Die Kunst als Ausdruck des Willens	48
XLIX. Die Kunst als Ausdruck des Gefühls	49
L. Die Kunst als Ausdruck des Intellekts	50
LXI. Die Kunst als Ausdruck des Charakters	51
LXII. Die Kunst als Ausdruck des Lebens	52
LXIII. Die Kunst als Ausdruck des Geistes	53
LXIV. Die Kunst als Ausdruck des Herzens	54
LXV. Die Kunst als Ausdruck des Verstandes	55
LXVI. Die Kunst als Ausdruck des Willens	56
LXVII. Die Kunst als Ausdruck des Gefühls	57
LXVIII. Die Kunst als Ausdruck des Intellekts	58
LXIX. Die Kunst als Ausdruck des Charakters	59
LXX. Die Kunst als Ausdruck des Lebens	60
LXXI. Die Kunst als Ausdruck des Geistes	61
LXXII. Die Kunst als Ausdruck des Herzens	62
LXXIII. Die Kunst als Ausdruck des Verstandes	63
LXXIV. Die Kunst als Ausdruck des Willens	64
LXXV. Die Kunst als Ausdruck des Gefühls	65
LXXVI. Die Kunst als Ausdruck des Intellekts	66
LXXVII. Die Kunst als Ausdruck des Charakters	67
LXXVIII. Die Kunst als Ausdruck des Lebens	68
LXXIX. Die Kunst als Ausdruck des Geistes	69
LXXX. Die Kunst als Ausdruck des Herzens	70
LXXXI. Die Kunst als Ausdruck des Verstandes	71
LXXXII. Die Kunst als Ausdruck des Willens	72
LXXXIII. Die Kunst als Ausdruck des Gefühls	73
LXXXIV. Die Kunst als Ausdruck des Intellekts	74
LXXXV. Die Kunst als Ausdruck des Charakters	75
LXXXVI. Die Kunst als Ausdruck des Lebens	76
LXXXVII. Die Kunst als Ausdruck des Geistes	77
LXXXVIII. Die Kunst als Ausdruck des Herzens	78
LXXXIX. Die Kunst als Ausdruck des Verstandes	79
LXXXX. Die Kunst als Ausdruck des Willens	80
LXXXXI. Die Kunst als Ausdruck des Gefühls	81
LXXXXII. Die Kunst als Ausdruck des Intellekts	82
LXXXXIII. Die Kunst als Ausdruck des Charakters	83
LXXXXIV. Die Kunst als Ausdruck des Lebens	84
LXXXXV. Die Kunst als Ausdruck des Geistes	85
LXXXXVI. Die Kunst als Ausdruck des Herzens	86
LXXXXVII. Die Kunst als Ausdruck des Verstandes	87
LXXXXVIII. Die Kunst als Ausdruck des Willens	88
LXXXXIX. Die Kunst als Ausdruck des Gefühls	89
LXXXXX. Die Kunst als Ausdruck des Intellekts	90
LXXXXXI. Die Kunst als Ausdruck des Charakters	91
LXXXXXII. Die Kunst als Ausdruck des Lebens	92
LXXXXXIII. Die Kunst als Ausdruck des Geistes	93
LXXXXXIV. Die Kunst als Ausdruck des Herzens	94
LXXXXXV. Die Kunst als Ausdruck des Verstandes	95
LXXXXXVI. Die Kunst als Ausdruck des Willens	96
LXXXXXVII. Die Kunst als Ausdruck des Gefühls	97
LXXXXXVIII. Die Kunst als Ausdruck des Intellekts	98
LXXXXXIX. Die Kunst als Ausdruck des Charakters	99
LXXXXXX. Die Kunst als Ausdruck des Lebens	100

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

A.	EINLEITUNG	
	I. Zielsetzung	5
	II. Synthese und Abbau der Purine	7
B.	METHODIK	
	I. Angaben zu den Versuchspersonen	10
	II. Übersicht über den Versuchsablauf	10
	III. Durchführung der Versuche	
	1. Blutabnahme	10
	2. Sammlung des Urins	12
	3. Formeldiät	12
	4. Allopurinol-Verabreichung	17
	5. Verabreichung der Pyrimidinnucleotide Uridin-5- und Cytidin-5-Monophosphat	17
	IV. Bestimmungsmethoden	
	1. Harnsäure	19
	2. Kreatinin	26
	3. Harnstoff-N	26
	4. Zusätzlich errechnete Größen	26
	V. Aufstellen einer Eichkurve	30
	VI. Zusätzlich verwendete Hilfsmittel und Geräte zur Versuchsdurchführung	30
C.	ERGEBNISSE	
	I. Werte im Plasma	35
	II. Werte im Urin	40
	III. Werte der abgeleiteten Größen	50
D.	DISKUSSION	
	I. Verhalten der Plasmaharnsäurespiegel sowie Eingehen auf die biochemischen Vorgänge	57
	II. Erläuterungen zur Harnsäurekonzentration und -ausscheidung im Urin	70
	III. Kreatinin und Harnstoff-N im Plasma und Urin sowie Harnsäureclearance	73
E.	ZUSAMMENFASSUNG	75
F.	LITERATURVERZEICHNIS	77

VERZEICHNIS DER TABELLEN

<u>Tabelle</u>		<u>Seite</u>
I	Daten der Versuchspersonen	9
II	Versuchsablauf mit Einteilung in Perioden	11
III	Grundumsatz, Arbeitumsatz und verabreichte Kalorien	14
IV	Anteil von Kohlenhydraten, Fett und Eiweiß an der Diät	15
V	Körpergewicht der Versuchspersonen	18
VI	Einzelwerte der Eichkurve	28
VII	Harnsäurekonzentration im Plasma	31
VIII	Mittelwert, Standardabweichung und mittlerer Fehler des Harnsäureplasmaspiegels der Gruppe A	36
IX	Mittelwert, Standardabweichung und mittlerer Fehler des Harnsäureplasmaspiegels der Gruppe B	37
X	Kreatinin- und Harnstoff-N-Spiegel im Plasma	41
XI	Urinvolumina	43
XII	Harnsäurekonzentration im Urin	46
XIII	Harnsäureausscheidung im Urin	48
XIV	Kreatinin- und Harnstoff-N-Konzentration im Urin	51
XV	Kreatinin- und Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin	52
XVI	Aufstellung aller Werte der abgeleiteten Parameter	55
XVII	Vergleich von Plasmaharnsäurespiegeln verschiedener Normalkollektive	58
XVIII	Vergleichswerte der Plasmaharnsäurespiegel unter verschiedenen Diätformen	59
XIX	Vergleichswerte der Plasmaharnsäurespiegel unter Allopurinol	64

<u>Tabelle</u>		<u>Seite</u>
XX	Vergleichswerte der Plasmaharnsäurespiegel unter Allopurinol und RNA, 5'-UMP, 5'-CMP	65
XXI	Vergleichswerte der Plasmaharnsäurespiegel unter RNA, 5'-UMP, 5'-CMP	66
XXII	Harnsäureausscheidungswerte unter verschiedenen Diätformen	71
XXIII	Harnsäureausscheidungswerte unter Allopurinol	72
XXIV	Werte von Plasmaharnsäure und Harnsäureausscheidung am Ende der einzelnen Versuchsabschnitte	72
XXV	Vergleichswerte der Harnsäureclearance	74

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

<u>Abbildung</u>		<u>Seite</u>
1	Syntheseweg der Purine	7
2	Purincyclus	8
3	Extinktionsablauf bei der Harnsäurebestimmung nach Uricasezusatz	22
4	Eichkurve	29
5	Harnsäurespiegel im Plasma (Mittelwerte)	32
6	Harnsäurekonzentration im Plasma mit Einzel- und Mittelwerten der Gruppe A	33
7	Harnsäurekonzentration im Plasma mit Einzel- und Mittelwerten der Gruppe B	34
8	Mittelwerte der Plasmaharnsäure der Gruppe A mit mittlerem Fehler	38
9	Mittelwerte der Plasmaharnsäure der Gruppe B mit mittlerem Fehler	39
10	Kreatinin- und Harnstoff-N-Spiegel im Plasma	42
11	Mittelwerte der Urinvolumina	44
12	Harnsäurekonzentration im Urin	47
13	Harnsäureausscheidung im Urin	49
14	Kreatinin- und Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin	53
15	Graphische Darstellung aller Werte der abgeleiteten Parameter	56
16	Durch Xanthin-Oxydase katalysierte Reaktionen	61
17	Mechanismus der de-novo Purinsynthesehemmung	63

T H E M A:

Einfluß der Pyrimidinmononucleotide Uridin-5-Monophosphat (5'-UMP) und Cytidin-5-Monophosphat (5'-CMP) auf die durch Allopurinol herabgesetzten Harnsäureplasmaspiegel und Harnsäureausscheidungen unter den Bedingungen einer purinfreien Formeldiät.

A. EINLEITUNG

I. Zielsetzung

Seit Mitte der sechziger Jahre ist von mehreren Autoren immer wieder bestätigt worden, daß Allopurinol ein Absinken des Harnsäureplasmaspiegels und der Harnsäureausscheidung im Urin bewirkt (GAMP et al., 1966 (10); RUNDLES et al., 1966 (25); RUNDLES et al., 1966 (26); ZÖLLNER, 1966 (40); ZÖLLNER, SCHATTENKIRCHNER, 1967 (43)). Es stellt infolge seiner guten therapeutischen Wirksamkeit eines der am meisten verwendeten Pharmaka bei Gicht und sekundärer Hyperurikämie dar.

Dagegen wird zur Erhöhung der Harnsäurespiegel bzw. zur Erzielung einer experimentellen Hyperurikämie nach einem Vorschlag von NUGENT und TYLER (1959 (20)) Ribonucleinsäure (RNA) verwendet. Diesen Anstieg der Harnsäurewerte nach Zufuhr des "Harnsäurepraecursors" RNA beobachteten ebenfalls SEEGMILLER et al. (1962 (28)) und WASLIEN (1968 (31)).

Im Arbeitskreis ZÖLLNER wurde von ERHART (1973 (7)) und ORTNER (1972 (21)) darüber hinaus das Verhalten des

Harnsäureplasmaspiegels und der Harnsäureausscheidung bei oraler Zufuhr der Purinmononucleotide Adenosin-5-Monophosphat und Guanosin-5-Monophosphat untersucht, und ein im Vergleich zur RNA-Verabreichung wesentlich höherer Anstieg der Harnsäurewerte verzeichnet.*

Der Einfluß von RNA und Purinmononucleotiden auf die Harnsäure ist somit bereits mehrfach beschrieben worden.

In der vorliegenden Arbeit sollte nun geklärt werden, ob die Pyrimidinmononucleotide Uridin-5-Monophosphat (5'-UMP) und Cytidin-5-Monophosphat (5'-CMP) im Experiment einen Effekt auf die durch Allopurinol gesenkten Harnsäurewerte zeigen.

Um eine Einflußnahme von Nahrungspurinen auf die Untersuchungsergebnisse auszuschließen, wurde der vorliegende Ernährungsversuch unter den Bedingungen einer Purin-N-freien Formeldiät durchgeführt.

* Inzwischen wurden diese Ergebnisse am 1. Internationalen Purinkongreß in Tel Aviv vorgetragen (vgl. Adv. Exp. Med. Biol. Vol. 41B, pag. 443, Plenum Press, New York, London (1974)).

Aus der Inosinsäure entstehen durch Oxydation und Aminierung die weiteren Nucleotide. Davon werden Adenyl- und Guanylsäure vom Körper zur Synthese von Nucleinsäuren und purinhaltigen Coenzymen (z. B. ATP, FAD, CoA) herangezogen. Adenyl- und Guanylsäure beeinflussen mittels feedback-inhibition die Aktivität der PRFP-Amidotransferase, d. h. niedrige Konzentrationen stimulieren das Enzym, hohe Konzentrationen hemmen es (WYNGAARDEN, KELLEY, 1972 (34)).

Alle Nucleotide können vom Körper zu den entsprechenden Nucleosiden und Purinen umgebaut werden. Umgekehrt können auch freie Purine und Nucleoside zur Nucleotidsynthese verwendet werden. Der Abbau verläuft über das Purin Xanthin mittels einer irreversiblen Oxydation zu Harnsäure.

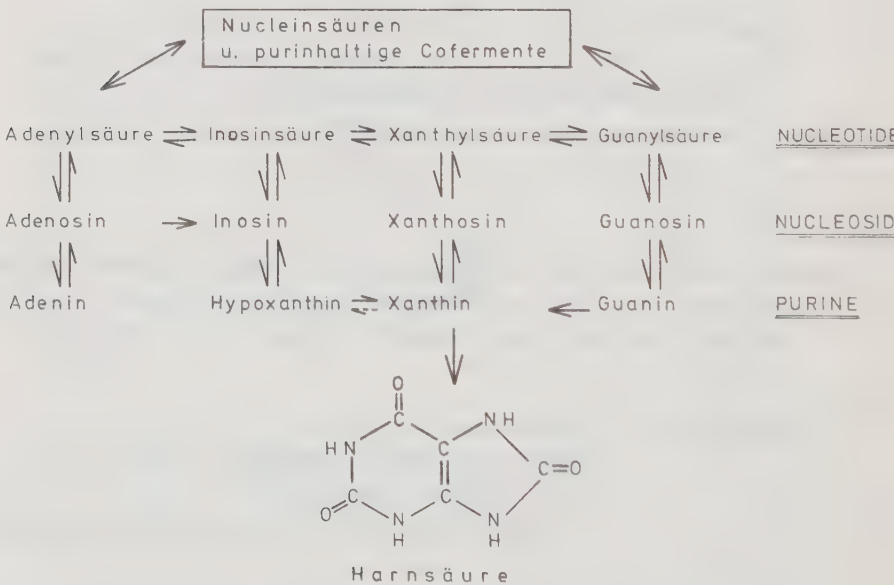


ABBILDUNG 2: Purincyclus
(nach ZÖLLNER, 1960 (38))

Versuchspers. Lfd. Nr.	Gruppe	Name	♀ ♂	Alter (J)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Körper- oberfläche (m ²)
1	A	G.v.P.	♀	25	175	70,0	1,85
2	A	A.B.	♂	26	185	81,8	2,05
3	A	H.S.	♂	22	177	80,0	1,97
4	B	U.M.	♀	25	171	56,0	1,65
5	B	A.S.	♀	19	161	70,7	1,90
6	B	P.K.	♂	22	184	73,0	1,95
Mittelwert 1-3	A			24,3	179	77,26	1,96
Mittelwert 4-6	B			22,0	178,7	66,57	1,83

TABELLE I : Laufende Nummer, Gruppenzugehörigkeit, Name, Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Körperoberfläche der sechs Versuchspersonen.

A = 5'-UMP-Gruppe

B = 5'-CMP-Gruppe

B. METHODIK

I. Angaben zu den Versuchspersonen

Der Ernährungsversuch wurde mit sechs gesunden Studenten (3 weibliche, 3 männliche) im Alter von 19 bis 26 Jahren, welche sich als Versuchspersonen (V.P.) zur Verfügung stellten, durchgeführt.

Zu Beginn des Versuches bestand die Gruppe aus 8 V.P., von denen jedoch einer wegen Ohnmachtsanfällen bei der Blutabnahme, der andere wegen Unverträglichkeit der Diät, vorzeitig ausschied, sodaß nur die Ergebnisse von 6 V.P. ausgewertet werden konnten.

Alter, Größe, Gewicht und Körperoberfläche der V.P. sind aus Tabelle I zu ersehen.

II. Übersicht über den Versuchsablauf

Der Versuch war über 34 Tage angesetzt, wobei die V.P. bis zum 1. sowie zum 33. und 34. Tag freigewählte Kost zu sich nahmen. Vom 2. bis 32. Versuchstag wurden die V.P. mit einer purinfreien Formeldiät ernährt. Zusätzlich erhielten sie vom 9. bis 27. Versuchstag einschließlich 400 mg Allopurinol pro Tag. Nachdem die V.P. vom 20. bis einschließlich 32. Versuchstag in 2 Gruppen à 3 Personen aufgeteilt wurden, erhielt Gruppe A in diesem Zeitraum zusätzlich 5'-UMP, Gruppe B 5'-CMP (s. Tabelle II).

III. Durchführung des Versuches

1. Blutabnahme

Versuchsbeginn war am Mittwoch, dem 24. 1. 1973. Die Blutabnahme erfolgte jeweils Montag, Mittwoch und Freitag zwischen 8.00 Uhr und 8.15 Uhr. Zu Versuchsbeginn erfolgte die Blutabnahme ausnahmsweise am Donnerstag.

	1. Periode	2. Periode	3. Periode	4. Periode	5. Periode	6. Periode
	freigewählte Kost	Formeldiät	Formeldiät Allopurinol	Formeldiät Allopurinol Gr.A:5'-UMP Gr.B:5'-CMP	Formeldiät - Gr.A:5'-UMP Gr.B:5'-CMP	freigewählte Kost - - -
Versuchstag	1.	5.-8.	9.-19.	20.-27.	28.-32.	33.-34.
Versuchsdauer (Tage)	1	7	11	8	5	2

TABELLE II: Versuchsablauf in Perioden eingeteilt

Den nüchternen V.P. wurden dabei 10 ml Venenblut entnommen, das nach 20 Minuten bei 4000 U/min zentrifugiert wurde. Der Serumüberstand wurde in Plastikreagenzgläser abgefüllt und bis zum Zeitpunkt der Harnsäurebestimmung tiefgefroren.

2. Sammlung des Urins

Bei je einer V.P. der Gruppe A und Gruppe B wurde zusätzlich zur Harnsäurebestimmung im Plasma auch eine Harnsäurebestimmung im Urin durchgeführt. Dazu wurde von diesen beiden V.P. bei Versuchsbeginn am 24.1.73 die Blase um 8.00 Uhr völlig entleert und dieser Urin verworfen. Ab diesem Zeitpunkt sammelten diese V.P. während der folgenden 34 Versuchstage den Urin von 24 h, nämlich von 8.00 Uhr bis 8.00 Uhr des nächsten Tages. Der in 1000 ml-Plastikflaschen gesammelte Urin wurde am Montag, Mittwoch und Freitag abgegeben.

Nachdem dieser Urin mehrere Minuten mit Hilfe eines elektrischen Handmixers gut durchgerührt war, um eine gleichmäßige Verteilung der Harnsäure zu gewährleisten, wurden davon jeweils 10 ml in ein Reagenzglas gefüllt und bis zur Harnsäurebestimmung tiefgefroren.

3. Formeldiät

a) Kalorienberechnung pro V.P.

Die Körperoberfläche jeder V.P. wurde mit Hilfe des Nomogrammes nach D. und E. F. DU BOIS (1916 (5)) aufgrund des Gewichtes (kg) und der Größe (cm) bestimmt (GEIGY, 1962 (11)).

Mit Hilfe der so ermittelten Körperoberfläche sowie Alter und Geschlecht läßt sich nach der Tabelle von BOOTHBY (1957 (36)) der Grundumsatz pro V.P. und Tag in kcal berechnen (s. Tab. III).

Durch Multiplizieren des Grundumsatzes mit dem Faktor 1,6 nach Angaben von ZÖLLNER (1957 (36)) ergibt sich der Arbeitsumsatz (kcal/V.P./die). Der Faktor 1,6 wurde gewählt, da er der Tätigkeit unserer V.P., nämlich Studium und Laborarbeit am besten entsprach.

Der so ermittelte Arbeitsumsatz ist identisch mit der benötigten Kalorienmenge pro V.P. und Tag (s. Tab. III).

b) Berechnung der Nahrungsmittelmengen

Die pro V.P. benötigte Menge an Kalorien teilten wir zu 15 % auf Eiweiß (Hyperprotidine), zu 30 % auf Fett (Livioöl und zu 55 % auf Kohlenhydrate (Maltodextrin) auf. Die einzelnen Nahrungsmittelmengen ließen sich, da der Kaloriengehalt pro 100 g Substanz bekannt war, leicht berechnen (s. Tab. IV).

α) Berechnung des Kaloriengehaltes von 100 g Hyperprotidine:

Hyperprotidine enthält 92 % Eiweiß.

100 g Eiweiß = 410 kcal

$$100 \text{ g Hyperprotidine} = \frac{410 \times 92}{100} = 377,2 \text{ kcal}$$

β) Berechnung des Kaloriengehaltes von 100 g Livioöl:

Livioöl besteht zu 100 % aus Fett.

100 g Fett = 100 g Livioöl = 930 kcal

γ) Berechnung des Kaloriengehaltes von 100g Maltodextrin:

Maltodextrin enthält 97,5 % Kohlenhydrate

100 g Kohlenhydrate = 410 kcal

$$100 \text{ g Maltodextrin} = \frac{410 \times 97,5}{100} = 399,75 \text{ kcal}$$

Lfd. Nr.	Gruppe	Name	Grundumsatz (kcal/m ² /h)		Grundumsatz (kcal/VP/h)	Arbeitsumsatz (kcal/VP/24h)	verabreichte kcal/24h
1	A	G.v.P.	35,1	64,76	1554,22	2486,75	2487
2	A	A.B.	38,2	78,31	1879,44	3007,10	3007
3	A	H.S.	39,2	77,22	1853,28	2965,25	2965
4	B	U.M.	35,1	57,91	1389,96	2223,93	2224
5	B	A.S.	35,4	67,26	1641,24	2582,78	2583
6	B	P.K.	39,2	76,44	1834,56	2935,30	2935
$\bar{x}$ 1-3	A		37,50	73,43	1762,31 ± 104,45	2819,70	2820 ± 166,97
$\bar{x}$ 4-6	B		36,57	67,20	1621,92 ± 128,68	2580,67	2581 ± 205,50

TABELLE III:

Grundumsatz pro m² Körperoberfläche und Stunde, pro Versuchsperson und Stunde,
pro Versuchsperson und 24 h.

Arbeitsumsatz pro 24 h und tatsächlich verabreichte Kalorien pro 24 h.

A = 5'-UMP-Gruppe

B = 5'-CMP-Gruppe

Lfd. Nr.	55% Kohlenhydrate		30% Fett		15% Eiweiß		verabreichte kcal/24h
	g	kcal	g	kcal	g	kcal	
1	342,03	1367,30	80,19	745,8	98,86	372,90	2487
2	413,72	1653,85	97,00	902,1	119,57	451,05	3007
3	407,94	1630,75	95,64	889,5	117,90	444,75	2965
4	305,99	1223,20	71,74	667,2	88,44	333,60	2224
5	355,24	1420,10	83,29	774,6	102,67	387,30	2563
6	403,81	1614,25	94,67	880,5	116,71	440,25	2935
$\bar{x}$ 1-3	387,90 ± 23,02	1550,63 ± 92,02	90,94 ± 5,40	845,8 ± 50,19	112,11 ± 6,65	422,90 ± 14,57	2820 ± 166,97
$\bar{x}$ 4-6	355,01 ± 28,27	1419,18 ± 113,02	82,23 ± 6,63	774,1 ± 61,65	102,61 ± 8,17	387,05 ± 30,83	2581 ± 205,50

TABELLE IV: Aufteilung der entsprechenden Kalorien (kcal) auf 55% Kohlenhydrate, 30% Fett und 15% Eiweiß, angegeben in Gramm (g) und kcal.

Mittlerer Fehler der Mittelwerte $\bar{x}$ 1-3 und $\bar{x}$ 4-6.

Lfd. Nr. 1-3 = 5'-UMP-Gruppe

Lfd. Nr. 4-6 = 5'-CMP-Gruppe

c) Herstellung der Formeldiät

Mit Hilfe eines Mixgerätes wurde unter Zugabe von 500 ml Wasser die pro V.P. benötigte Menge an Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten zu einem dickflüssigen Brei verquirlt. Nach Abfüllen in wachsbeschichtete Milchtüten wurde dieser Brei bis zur Verteilung an die V.P. kühl aufbewahrt. Die Formeldiät wurde am Sonntag, Dienstag und Donnerstag zubereitet und an die V.P. am folgenden Tag abgegeben.

d) Verabreichung der Formeldiät

Den V.P. wurde nahegelegt, die Formeldiät, welche sie vom 2. bis einschließlich 32. Versuchstag zu sich nahmen, mit warmem oder kaltem Wasser, Tee oder Kaffee zu verdünnen. Um einem Elektrolyt- und Vitaminmangel vorzubeugen, erhielten die V.P. pro Tag 5 g NaCl, 3 g KCl und eine Brausetablette Supradyn^R (Hoffmann-La Roche, Grenzach).

e) Erlaubte Geschmackskorrigentien

Um den eintönigen Geschmack der Formeldiät zu verbessern, war den V.P. der Zusatz folgender Substanzen erlaubt: Na-Cyclamat (Assugrin^R), Zitronensäure, Kaffeepulver (Nescafé), Vanillinzucker, Zimt, alle Arten von Tee und Kaffee ohne Zucker, Mineralwasser ohne Geschmack und Kaugummi.

Außer Mineralwasser, Tee und Kaffee, die in beliebiger Menge konsumiert werden konnten, durften die V.P. die oben angeführten Substanzen nur in geringen Mengen zu sich nehmen.

f) Allgemeines zur Formeldiät

Ein großes Problem bei Versuchen mit Verabreichung von Formeldiät besteht in der Überwindung des psychisch bedingten Widerwillens gegen eine völlig monoton schmeckende, halbflüssige Nahrungszufuhr über mehrere Wochen. Diese

Abneigung war besonders ausgeprägt in den ersten Tagen, wobei zusätzlich bei einigen V.P. anfangs eine sehr starke Diarrhoe auftrat.

An der Monotonie dieser Diät änderten auch die erlaubten Geschmackskorrigentien wenig.

Um starke Gewichtsveränderungen ausgleichen zu können, wurde montags, mittwochs und freitags das Gewicht der V.P. überprüft. Dabei blieben geringe Gewichtsveränderungen (das Gewicht schwankte während des ganzen Versuches um nicht mehr als 3 - 4 % des Ausgangswertes) außer Betracht (s. Tab.V).

Es war den V.P. strengstens verboten ohne vorherige Erlaubnis des Versuchsleiters Pharmaka, wie etwa Schmerz- oder Schlafmittel etc. einzunehmen, um eine Verfälschung der Versuchsergebnisse zu verhindern.

Eine bei einigen V.P. kurzzeitig aufgetretene Obstipation wurde mit Paraffinöl (Obstinol-mild^R) behandelt.

4. Allopurinol-Verabreichung

Die V.P. erhielten vom 9. bis einschließlich 27. Versuchstag 4 Tabletten (= 400 mg) Allopurinol pro Tag. Die Aushändigung erfolgte ebenfalls montags, mittwochs und freitags.

Am Morgen (nach 8.00 Uhr) mußten die V.P. 2 Tabletten, mittags und abends je eine Tablette einnehmen.

5. Verabreichung der Pyrimidinmononucleotide

Uridin- (5'-UMP) und Cytidin-5-Monophosphat (5'-CMP)

Die V.P. wurden vom 20. Versuchstag ab in 2 Gruppen (A und B) à 3 Personen aufgeteilt.

Vom 20. bis einschließlich 27. Versuchstag erhielt jede V.P. der Gruppe A 3 g 5'-UMP pro die, jede V.P. der Gruppe B 3 g 5'-CMP pro die. Das als Pulver von der Firma Serva

Lfd. Nr.	V e r s u c h s t a g																$\bar{x}$
	1.	2.	3.	6.	8.	10.	13.	15.	17.	20.	22.	24.	27.	29.	31.	34.	1.-34.
1	70,0	69,4	68,2	68,2	68,1	68,0	68,0	68,0	68,1	68,1	68,1	68,0	68,0	68,0	68,0	68,3	68,28 $\pm 0,14$
2	81,8	81,4	80,8	80,1	80,0	79,4	79,4	79,3	79,3	79,3	79,3	79,4	79,4	79,4	79,4	79,3	79,80 $\pm 0,21$
3	80,0	79,8	78,7	78,6	78,4	78,0	79,1	80,0	79,8	78,9	78,9	79,3	79,7	79,3	78,8	78,8	79,13 $\pm 0,15$
4	56,0	55,7	55,7	55,5	56,0	56,0	56,0	56,4	56,5	56,0	56,2	56,2	56,2	56,2	56,3	56,3	56,07 $\pm 0,07$
5	70,7	70,2	69,3	69,4	69,0	69,3	70,5	70,4	70,0	70,3	70,3	71,4	70,5	70,4	70,6	70,8	70,19 $\pm 0,17$
6	73,0	72,5	70,3	70,0	70,9	71,0	71,0	71,0	71,1	71,5	71,3	71,4	71,5	71,5	71,4	71,5	71,30 $\pm 0,18$
$\bar{x}$	77,26	76,83	75,90	75,63	75,50	75,13	75,50	75,76	75,73	75,43	75,43	75,56	75,66	75,57	75,40	75,46	75,74 $\pm 3,89$
1-3	+3,68	+3,77	+3,90	+3,75	+3,73	+3,60	+3,76	+3,89	+3,83	+3,67	+3,67	+3,79	+3,84	+3,79	+3,71	+3,59	
$\bar{x}$	66,57	66,13	65,10	64,97	65,30	65,43	65,83	65,93	65,87	65,93	65,93	66,33	66,07	66,03	66,10	66,20	65,85 $\pm 4,91$
4-6	+5,33	+5,27	+4,72	+4,74	+4,69	+4,75	+4,92	+4,77	+4,70	+4,98	+4,88	+5,08	+4,95	+4,93	+4,91	+4,96	

TABELLE V:

Körpergewicht der Versuchspersonen in kg während der Versuchsdauer.

Mittlerer Fehler der Mittelwerte $\bar{x}$ 1-3 und $\bar{x}$ 4-6 sowie $\bar{x}$ 1.-34. Tag.

Lfd. Nr. 1-3 = 5'-UMP-Gruppe

Lfd. Nr. 4-6 = 5'-CMP-Gruppe

Feinbiochemica GmbH, Heidelberg, gelieferte 5'-UMP und 5'-CMP wurde von uns genau abgewogen und in Gelatine-kapseln gefüllt. Der Inhalt einer Gelatine-kapsel entsprach genau 1 g 5'-UMP, jedoch infolge des geringeren spezifischen Gewichtes, nur 1/2 g 5'-CMP. Die V.P. der Gruppe A nahmen morgens (nach 8.00 Uhr), mittags und abends je eine Kapsel, die der Gruppe B jeweils zwei Kapseln ein.

Eine Schwermetallanalyse der Firma Serva von 5'-UMP und 5'-CMP ergab folgende Werte:

5'-UMP: Pb- und Schwermetallgehalt < 1 ppm

5'-CMP: Pb- und Schwermetallgehalt = 1,2 ppm

IV. Bestimmungsmethoden

1. Harnsäure

a) Allgemeines

Die Harnsäurebestimmung im Plasma und Urin wurde nach der von ZÖLLNER (1963 (39)) modifizierten Methode von PRAETORIUS und FOULSEN (1953 (23)) durchgeführt. Diese Modifikation führt zu einer wesentlichen Vereinfachung und Zeitersparnis gegenüber der Methode von PRAETORIUS und FOULSEN ohne Einbuße an Genauigkeit.

Das Prinzip dieser enzymatischen Bestimmung beruht auf der Einwirkung von Uricase auf Harnsäure, die dabei in Allantoin umgewandelt wird. Gleichzeitig verschwindet die typische Absorptionsbande bei 293 nm. Der Extinktionsabfall ist der Harnsäurekonzentration direkt proportional. Die Abnahme der Extinktion beträgt bei Verwendung des unten angegebenen Glycinpuffers 0,0745 für eine Harnsäurekonzentration von 1 μ g/ml und einer Schichtdicke von 1 cm.

b) Benötigte Reagentien

α) Glycin-Puffer-Stammlösung: 0,66 molar, pH = 9,3

Diese Glycin-Puffer-Stammlösung wurde von der Klinik-apotheke geliefert. Zu jeder Harnsäurebestimmung mußte zuerst eine Glycin-Puffer-Gebrauchslösung hergestellt werden. Vor jeder Bestimmungsserie wurde der pH-Wert der Stammlösung mittels einer Glaselektrode kontrolliert und bei Abweichungen durch tropfenweise Zugabe von 5-n HCl bzw. NaOH korrigiert.

Die Glycin-Puffer-Gebrauchslösung wurde durch Verdünnung der Stammlösung mit aqua bidest. im Verhältnis 1:10 hergestellt.

β) Enzympräparat: Uricase Lövens

(Løvens Kemiske Fabrik, Denmark)

Da die Uricase in Trockenampullen angeliefert wurde, mußte der Inhalt jeder Ampulle durch Zugabe von 0,25 ml Puffer-Gebrauchslösung aufgelöst werden.

Vor der Durchführung der Bestimmungen wurde diese Uricase-Stammlösung mit Puffer-Gebrauchslösung im Verhältnis 1:100 verdünnt.

Die Eigenextinktion dieser Lösung liegt bei ZÖLLNER (1963 (39)) im Bereich von 0,010 bis 0,015. Bei unserer Versuchsserie ergaben sich Werte von 0,014 bis 0,019.

γ) Seronorm

(Nyegaard & Co., Oslo)

Bei Seronorm handelt es sich um ein genuines Serum, das gefriergetrocknet und analysiert ist. Es liefert zuverlässige analytische Daten für über 30 Serumbestandteile, so auch für Harnsäure. Es wird unter

anderem verwendet zur Kontrolle klinisch-chemischer Analysen und als Standard z. B. bei der Aufstellung von Eichkurven.

Vor Gebrauch muß die Trockensubstanz in 5 ml aqua bidest. aufgelöst werden.

c) Durchführung der Bestimmungen

Zu Beginn jeder Harnsäurebestimmungsreihe mußten Urin sowie Serum folgendermaßen verdünnt werden:

Urin: 0,2 ml Harn werden auf 25 ml mit Puffergebrauchslösung verdünnt, was einer Verdünnung von 1:125 entspricht.

Serum: 1 ml Serum wird auf 25 ml mit Puffergebrauchslösung verdünnt, was einer Verdünnung von 1:25 entspricht.

wie bei ZÖLLNER (1963 (39)) angegeben, mußte beim Verdünnen des Serums darauf geachtet werden, daß Serum im alkalischen Milieu leicht schäumt. Wir füllten daher die Glaskölbchen zuerst vorsichtig bis zur Marke auf und mischten erst danach gut durch.

Um eine Oxydation der Harnsäure im alkalischen Milieu an der Luft zu verhindern, wurden die Kölbchen sofort nach dem Auffüllen mit Glas- oder Plastikstöpseln verschlossen und anschließend zügig weiter gearbeitet.

Ansätze zur photometrischen Bestimmung:

I. Zur Bestimmung der Eigenextinktion des Enzyms (E_F) wurden folgende Ansätze benötigt:

- 1.) 2 ml Puffer-Gebrauchslösung + 1 ml Uricase-Gebrauchslösung
- 2.) 3 ml Puffer-Gebrauchslösung

II. Zur Bestimmung des Extinktionsabfalles (E_{HS}) im Urin bzw. Serum:

- 1.) 2 ml verdünntes Serum (Urin) + 1 ml Puffer-Gebrauchslösung
- 2.) 2 ml verdünntes Serum (Urin) + 1 ml Uricase-Gebrauchslösung

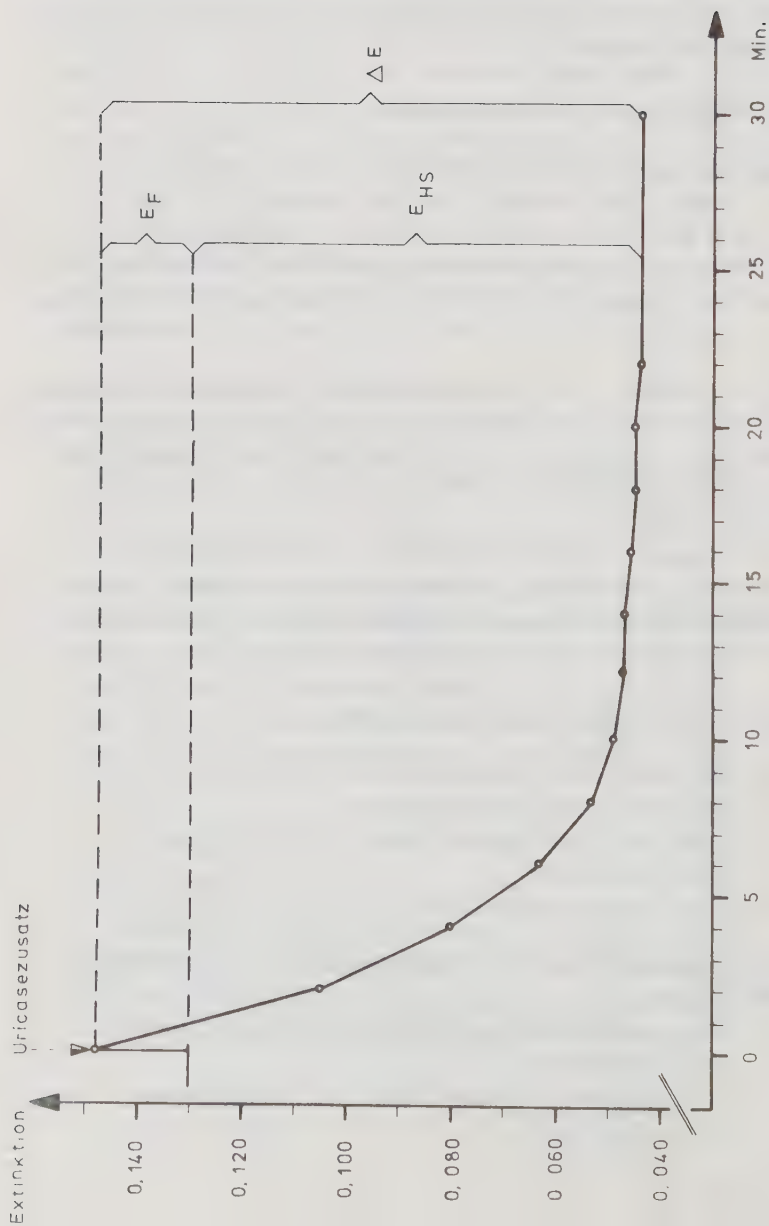


ABBILDUNG 3:

Ablauf der Extinktion bei der Durchföhrung der differentialspektrophotometrischen Harnsäurebestimmung (nach Zöllner, 1963 [39]) mit Hilfe von Seronorm; (Uricase - Verdünnung 1 : 100)

Die Zugabe von Uricase zu I1 und II2 erfolgte erst nach Fertigstellung aller anderen Ansätze, um eine Verunreinigung dieser Ansätze durch Fermentspuren zu vermeiden.

Nachdem alle Ansätze gut geschüttelt waren, wurden sie bei Zimmertemperatur 30 Minuten stehengelassen, da nach dieser Zeitspanne laut ZÖLLNER (1963 (39)) und unserem eigenen Kontrollversuch (s. Abb. 3) die Umsetzung von Harnsäure zu Allantoin durch Uricase mit Sicherheit abgeschlossen ist.

Die photometrische Bestimmung erfolgte sodann am Spektralphotometer (Zeiss) bei 293 nm mit Quarzküvetten von 10 mm Schichtdicke.

Zur Bestimmung der Eigenextinktion von Uricase wird I1 gegen I2 als Nullwert abgelesen.

Bei den Serum- bzw. Urinansätzen wird II1 gegen II 2 als Nullwert abgelesen.

Diese Ablesungen wurden nach ca. 10 Minuten in Stichproben wiederholt, um sicher zu gehen, daß die Extinktion sich in dieser Zeit nicht geändert hat, d.h. die Uricasereaktion abgeschlossen war.

Quarzküvetten, die mit Uricaseansätzen gefüllt wurden, kennzeichneten wir bereits zu Anfang der Versuchsreihe, um Ansätze ohne Enzym nicht mit Uricaseresten in Berührung kommen zu lassen.

Alle Ergebnisse wurden als Doppelbestimmungen ermittelt.

Bei jeder Bestimmungsreihe wurde zur Kontrolle der Genauigkeit unserer Messungen eine Bestimmung der Harnsäurekonzentration in Seronorm durchgeführt. Der Prozentsatz der Wiedergewinnung lag dabei zwischen 86,05 % und 95,93 %.

Zu Beginn unserer Versuche untersuchten wir mit Hilfe von Seronorm den Ablauf der Extinktionsveränderung bei der Harnsäurebestimmung und konnten zeigen, daß der Harnsäureumsatz mittels Uricase nach 22 Minuten beendet war (s. Abb. 3).

d) Berechnungen

α) Harnsäureberechnungen

Die photometrische Ablesung der Serumverdünnung vor Uricase-einwirkung gegen die Serumverdünnung nach Uricaseeinwirkung (E_{HS}) berücksichtigt nicht, daß nur einem der Ansätze Uricase zugesetzt wurde. Der Extinktionsdifferenz der einzelnen Ablesungen muß daher die Eigenextinktion des Enzyms (E_F) hinzugezählt werden.

Die Summe ($E_F + E_{HS}$) ist proportional der Harnsäurekonzentration. Der Extinktionskoeffizient beträgt für 1 µg/ml in der 1 cm Küvette 0,0745.

Somit gilt:

$$HSR = \frac{E_F + E_{HS}}{0,0745} \text{ (µg/ml)}$$

Durch Aufrundung des Extinktionskoeffizienten läßt sich unter Berücksichtigung der Verdünnungen die Harnsäurekonzentration folgendermaßen berechnen:

Harnsäurekonzentration im Serum:

$$HSR = \frac{(E_F + E_{HS}) \times 3 \times 25 \times 100}{0,075 \times 2 \times 1000} \text{ (mg/100 ml)}$$

Die Multiplikation mit dem Quotienten 3/2 ist notwendig, da 2 ml Serum mit 1 ml Puffer bzw. Uricase-Gebrauchslösung gemischt wurden und somit 2 Teile Serum in 3 Gesamtteilen enthalten sind.

Der Faktor 25 entspricht der Verdünnung des Serums, und zwar 1 ml Serum mit Puffer-Gebrauchslösung auf 25 ml aufgefüllt.

Der Faktor 1000 dient zur Umrechnung von µg auf mg.

Mit Hilfe des Faktors 100 erfolgt die Umrechnung von mg/ml auf mg/100 ml.

Durch Kürzen ergibt sich folgende Gleichung:

$$\text{HSR} = \frac{(E_F + E_{\text{HS}}) \times 100}{2} \quad (\text{mg}/100 \text{ ml})$$

Harnsäurekonzentration im Urin:

$$\text{HSR} = \frac{(E_F + E_{\text{HS}}) \times 3 \times 25 \times 100}{0,075 \times 2 \times 0,2 \times 1000} \quad (\text{mg}/100 \text{ ml})$$

Mit dem Quotienten $\frac{25}{0,2}$ wird multipliziert, da 0,2 ml Harn mit Puffer-Gebrauchslösung auf 25 ml aufgefüllt wurden.

Durch Kürzen ergibt sich:

$$\text{HSR} = (E_F + E_{\text{HS}}) \times 250 \quad (\text{mg}/100 \text{ ml})$$

ß) Berechnung von Standardabweichung und mittlerem Fehler

ß a) Zur Berechnung der Standardabweichung verwendete Formel:

$$s = \sqrt{\frac{S_x}{n - 1}} \quad \text{wobei } S_x = \sum (x - \bar{x})^2$$

ß b) Zur Berechnung des mittleren Fehlers verwendete Formel:

$$s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

2. Kreatinin

Die Bestimmung von Kreatinin wurde mit Hilfe der Jaffé-Reaktion durchgeführt:

Kreatinin bildet in alkalischer Pikrinsäurelösung einen orangeroten Farbkomplex, der bei 505 nm photometrisch bestimmt wird (Methode nach CHASSON et al., 1961 (4)).

3. Harnstoff-N

Die Bestimmung von Harnstoff-N erfolgte durch Erhitzung mit Diacetyl-Monoxim und Behandlung mit Eisen-III-Chlorid. Es entsteht dadurch ein zwischen 475 und 570 nm absorbierender Farbstoff, der kolorimetrisch bestimmt wird (Methode nach SKEGGS, 1957 (30) und MARSH et al., 1957 (17)).

Die Kreatinin- und Harnstoff-N-Bestimmungen wurden mittels des Autoanalyzers der Firma Technicon, London, vorgenommen.

4. Zusätzlich errechnete Größen

Aufgrund der zuvor errechneten Harnsäurekonzentrationen im Plasma (P_{HS}), und im Urin (U_{HS}) in mg/100 ml, aus der Kreatininkonzentration im Plasma (P_{Kr}) und im Urin (U_{Kr}) in mg/100 ml, sowie den Urintagesvolumina ergeben sich nachfolgend aufgeführte Größen.

Zuvor wurde eine Standardisierung auf eine Normkörperoberfläche mit Hilfe des Umrechnungsfaktors

$$f = \frac{1,73}{KO} \quad \text{vorgenommen,}$$

wobei $1,73 \text{ m}^2$ die Norm der Körperoberfläche und KO die reale Körperoberfläche darstellt.

a) Berechnung des Harnzeitvolumens (HZV)

$$\text{HZV} = \frac{V}{t} \times f \quad (\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2)$$

dabei bedeutet: V = Urintagesvolumen

$$f = \frac{1,73}{\text{KO}}$$

$$t = 1440 \text{ (Minuten/24 h)}$$

b) Harnsäureausscheidung ($\dot{H}_{\text{HS}}$)

$$\dot{H}_{\text{HS}} = U_{\text{HS}} \times \text{HZV} \quad (\text{mg/min}/1,73 \text{ m}^2)$$

bzw.

$$\dot{H}_{\text{HS}} = U_{\text{HS}} \times \text{Urintagesvolumen (mg/24 h)}$$

c) Harnsäureclearance (C_{HS})

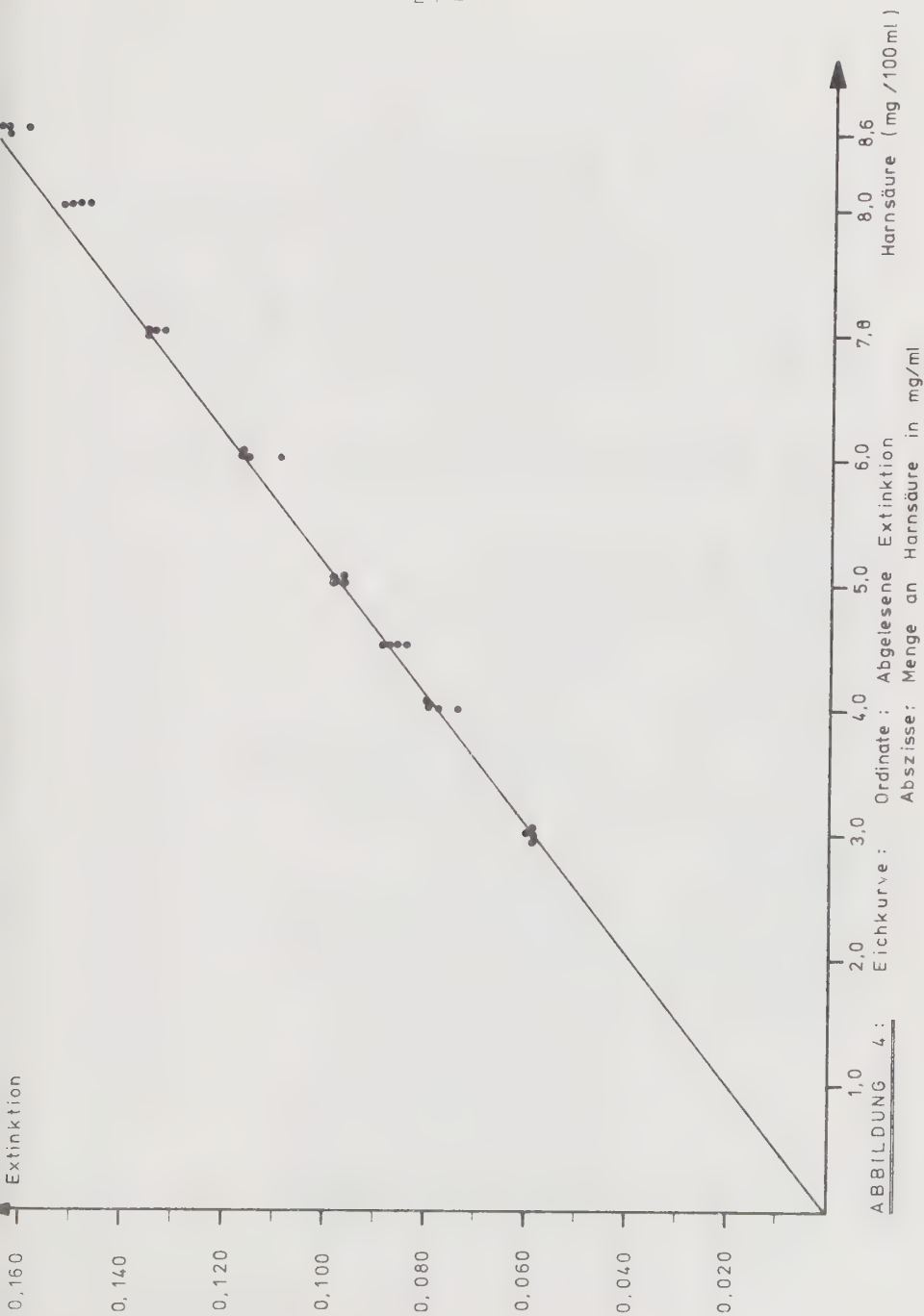
$$C_{\text{HS}} = \frac{U_{\text{HS}}}{P_{\text{HS}}} \times \text{HZV} \quad (\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2)$$

d) Kreatininclearance (C_{Kr})

$$C_{\text{Kr}} = \frac{U_{\text{Kr}}}{P_{\text{Kr}}} \times \text{HZV} \quad (\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2)$$

Harnsäure- konzentration (mg/100ml)	Seronorm (ml)	aqua bidest. (ml)	abgelesene Extinktion	Extinktion HSR + Extinktion Uricase
8,6	4,3	-	0,147 0,151 0,151 0,152	0,160 0,164 0,164 0,165
8,0	4,0	0,3	0,134 0,138 0,139 0,140	0,147 0,151 0,152 0,153
7,0	3,5	0,8	0,120 0,122 0,123 0,123	0,133 0,135 0,136 0,136
6,0	3,0	1,3	0,097 0,103 0,104 0,104	0,110 0,116 0,117 0,117
5,0	2,5	1,8	0,084 0,084 0,086 0,086	0,097 0,097 0,099 0,099
4,5	2,25	2,05	0,072 0,074 0,075 0,076	0,085 0,087 0,088 0,089
4,0	2,0	2,3	0,061 0,065 0,067 0,067	0,074 0,078 0,080 0,080
3,0	1,5	2,8	0,046 0,046 0,046 0,047	0,059 0,059 0,059 0,060

TABELLE VI: Aufstellung der Einzelwerte für die
Eichkurve
HSR = Harnsäure



V. Aufstellen einer Eichkurve

Zu Beginn der vorliegenden Versuchsserie wurde eine Eichkurve aufgestellt. Als Stammlösung diente Seronorm mit einer Harnsäurekonzentration von 8,6 mg/100 ml. Nach Herstellung einer Verdünnungsreihe (s. Tab. VI) wurde mittels 4-fach Bestimmungen die Eichkurve angefertigt. Wie aus Abb. 4 ersichtlich, verläuft diese Eichkurve bis zu Serumwerten von 8,6 mg/100 ml linear, wobei unsere Plasmaharnsäurekonzentrationen unterhalb dieses Wertes liegen.

VI. Zusätzlich zur Versuchsdurchführung verwendete Geräte und Hilfsmittel

Reagenzglasständer

Reagenz- und Zentrifugengläser

Meßkolben à 25, 50 und 1000 ml

Glas- und Plastikstöpsel

Auslaufpipetten à 0,5; 1; 2; 5; 10 ml

4 Quarzküvetten

Plastikflaschen à 1000 ml zur Sammlung des Urins

Meßbecher à 2 l zur Mengenbestimmung des Urins

1 Plastikschißel à 4 l zur Vermischung des Urins

Krups-Handmixer

Kühlschrank

Gefriertruhe

Zentrifuge (Heraeus - Christ GmbH, Osterode/Harz)

Waage (E. Mettler, Zürich)

Zeiss-Photometer

pH-Meter

FORMELDIAT

400 mg ALLOPURINOL pro Tag

3g UMP pro Tag

3g CMP pro Tag

Lfd. Nr.	1.	5.	7.	9.	12.	14.	16.	19.	21.	23.	26.	28.	30.	32.	34.	Tag
1	4,05	3,75	4,00	2,90	2,15	1,95	1,50	1,80	2,00	1,75	1,45	1,35	2,55	2,75	3,35	
2	6,40	5,75	6,10	6,45	2,85	3,70	3,65	3,50	3,20	2,95	3,00	2,85	4,45	5,60	4,90	
3	4,95	4,85	4,95	5,15	4,80	4,65	3,60	3,15	3,10	3,05	2,80	3,30	3,95	3,95	4,30	
4	3,75	4,15	3,80	4,65	2,60	2,05	2,15	1,90	2,00	1,70	1,30	1,75	2,85	3,00	3,15	
5	4,45	4,50	4,65	4,45	4,05	2,70	2,65	2,50	2,25	2,00	2,15	2,55	4,05	3,45	4,20	
6	6,20	6,15	5,90	5,00	4,60	3,40	3,35	3,30	2,90	2,40	2,25	2,20	3,45	3,45	4,55	
$\bar{x}$ 1-3	5,13	4,78	5,02	4,83	3,27	3,43	2,92	2,82	2,77	2,58	2,42	2,50	3,65	4,10	4,18	
$\bar{x}$ 4-6	4,80	5,10	4,78	4,70	3,75	2,72	2,72	2,57	2,38	2,03	1,90	2,17	3,45	3,30	3,97	

Harnsäureplasmaspiegel
(mg/100 ml)

TABELLE VII: Harnsäurespiegel im Plasma (mg/100 ml), Einzelwerte 1-6 und Mittelwerte der 5'-UMP-Gruppe ($\bar{x}$ 1-3) und der 5'-CMP-Gruppe ($\bar{x}$ 4-6).

FORMELDIÄT

400 mg ALLOPURINOL pro Tag

3 g UMP pro Tag

3 g CMP pro Tag

HSR
mg / 100 ml)

32, Versuchstag

27,

20,

9,

2,

▲

6

5

4

3

2

1

Gruppe A

Gruppe B

- 32 -

1 5 7 9 12 14 16 19 21 23 26 28 30 32 34 Tage

ABBILDUNG 5:

Harnsäurespiegel im Plasma (mg/100ml), Mittelwerte der Gruppe A ($\bar{x}$ 1-3) mit 5' - UMP - Belastung und der Gruppe B ($\bar{x}$ 4-6) mit 5' - CMP - Belastung

PHSR (mg/100 ml)

FORMELDIAT

400 mg ALLOPURINOL pro Tag

3g UMP pro Tag

2. 9. 20. 27. 32. Versuchstag

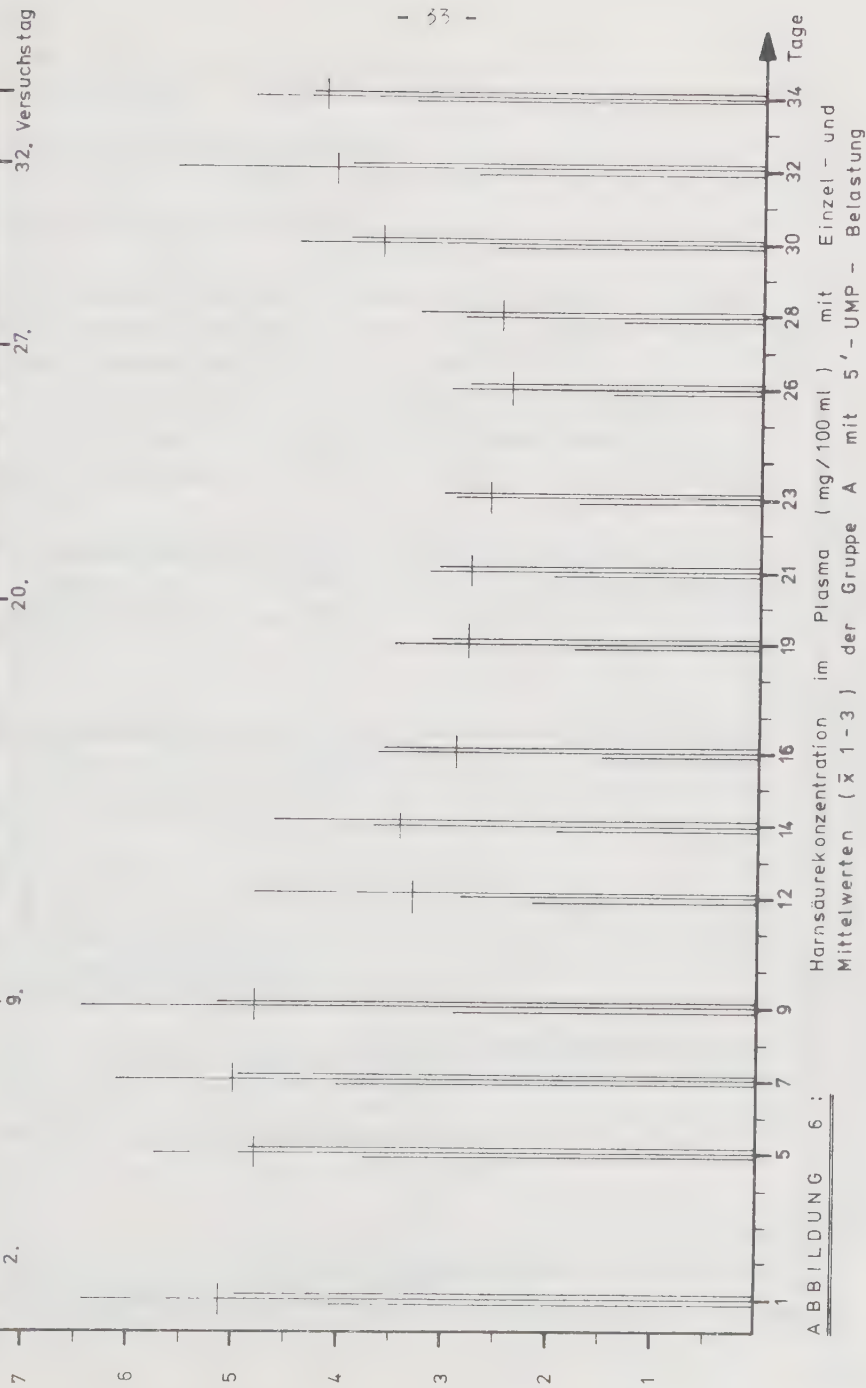


ABBILDUNG 6 :

Harnsäurekonzentration im Plasma (mg/100 ml) mit Einzel- und Mittelwerten ($\bar{x}$ 1-3) der Gruppe A mit 5'-UMP - Belastung

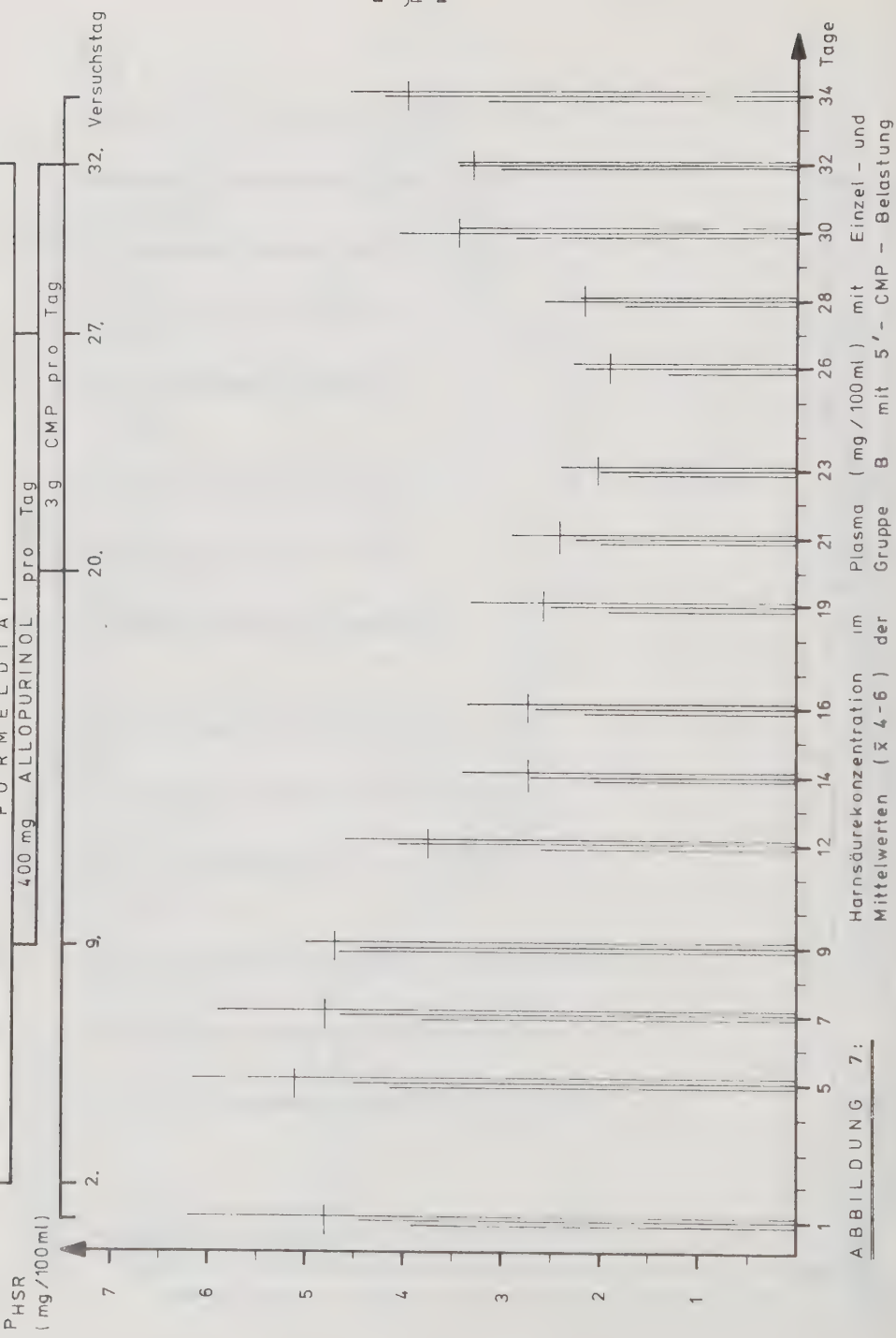


ABBILDUNG 7:

C. ERGEBNISSE

I. Werte im Plasma

1. Harnsäurekonzentration

Die Ausgangswerte der Harnsäurekonzentration im Plasma bei freigewählter Kost betrugen in der Gruppe A $5,13 \pm 0,69$ mg/100 ml und in der Gruppe B $4,80 \pm 0,72$ mg/100 ml.

Bei Verabreichung von Formeldiät konnte abgesehen von geringfügigen Schwankungen um den Ausgangswert keine Beeinflussung der Plasmaharnsäurekonzentration festgestellt werden.

Nach zusätzlicher Verabreichung von Allopurinol trat ein rapider Abfall der Harnsäurekonzentration mit niedrigsten Werten von $2,82 \pm 0,52$ mg/100 ml bei Gruppe A und $2,57 \pm 0,40$ mg/100 ml bei Gruppe B am 11. Tag dieser Periode auf.

Bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol sowie 5'-UMP für Gruppe A und 5'-CMP für Gruppe B ist ein neuerlicher geringgradiger Abfall auf Werte von $2,42 \pm 0,49$ mg/100 ml (Gr. A) und $1,90 \pm 0,30$ mg/100 ml (Gr. B) am 7. Tag zu beobachten.

Unter alleiniger Verabreichung von 5'-UMP bzw. 5'-CMP nach Absetzen von Allopurinol zeigt sich ein sofortiger Anstieg der Harnsäurekonzentration auf Werte von $4,10 \pm 0,83$ mg/100 ml (Gr. A) und $3,30 \pm 0,15$ mg/100 ml (Gr. B) am 5. Tag.

Am letzten Versuchstag, dem 2. Tag unter freigewählter Kost macht sich ein leichter Anstieg der Harnsäurekonzentration bemerkbar, jedoch sind diese Werte - $4,18 \pm 0,45$ mg/100 ml (Gr. A) und $3,97 \pm 0,42$ mg/100 ml (Gr. B) - noch um einiges von den Ausgangswerten entfernt.

Eine Aufstellung aller Werte befindet sich in den Tabellen VII, VIII, IX; die dazugehörigen graphischen Darstellungen in Abbildung 5, 6, 7, 8, 9.

	Ver- suchs- tag	$\sum (x)$ Summe der Einzelwerte	$\bar{x}$ arithmetisches Mittel	s Standard- abweichung	S $\bar{x}$ mittlerer Fehler
Normalkost	1.	15,39	5,13	1,19	0,69
Formeldiät	5.	14,34	4,78	1,00	0,58
	7.	15,06	5,02	1,05	0,61
Formeldiät + 400 mg Allopurinol pro Tag	9.	14,49	4,83	1,80	1,04
	12.	9,81	3,27	1,34	0,79
	14.	10,29	3,43	1,37	0,79
	16.	8,76	2,92	1,22	0,71
	19.	8,46	2,82	0,90	0,52
Formeldiät + 400mg Allopurinol + 3 g UMP pro Tag	21.	8,31	2,77	0,67	0,39
	23.	7,74	2,58	0,72	0,42
	26.	7,26	2,42	0,84	0,49
Formeldiät + 3 g UMP pro Tag	28.	7,50	2,50	1,02	0,59
	30.	10,59	3,65	0,98	0,57
	32.	12,30	4,10	1,43	0,83
Normalkost	34.	12,54	4,18	0,78	0,45

TABELLE VIII: Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung und mittlerem Fehler des Harnsäureplasmaspiegels (mg/100 ml) der Gruppe A ($\bar{x}$ 1-3) mit 5'-UMP-Belastung

	Ver- suchs- tag	$\sum (x)$ Summe der Einzelwerte	$\bar{x}$ arithmetisches Mittel	Standard- abweichung	$S \bar{x}$ mittlerer Fehler
Normalkost	1.	14,40	4,80	1,26	0,72
Formeldiät	5.	15,30	5,10	1,09	0,63
	7.	14,34	4,78	1,06	0,61
Formeldiät + 400 mg Allopurinol pro Tag	9.	14,10	4,70	0,24	0,14
	12.	11,25	3,75	1,03	0,59
	14.	8,16	2,72	0,68	0,39
	16.	8,16	2,72	0,60	0,35
	19.	7,71	2,57	0,70	0,40
Formeldiät + 400 mg Allopurinol + 3 g CMP pro Tag	21.	7,14	2,38	0,46	0,27
	23.	6,09	2,03	0,35	0,20
	26.	5,70	1,90	0,52	0,30
Formeldiät + 3 g CMP pro Tag	28.	6,51	2,17	0,40	0,23
	30.	10,35	3,45	0,60	0,35
	32.	9,90	3,30	0,26	0,15
Normalkost	34.	11,91	3,97	0,73	0,42

TABELLE IX:

Berechnung von Mittelwert, Standardabweichung und
mittlerem Fehler des Harnsäureplasmaspiegels
(mg/100 ml) der Gruppe B ($\bar{x}$ 4-6) mit 5'-CMP-Belastung

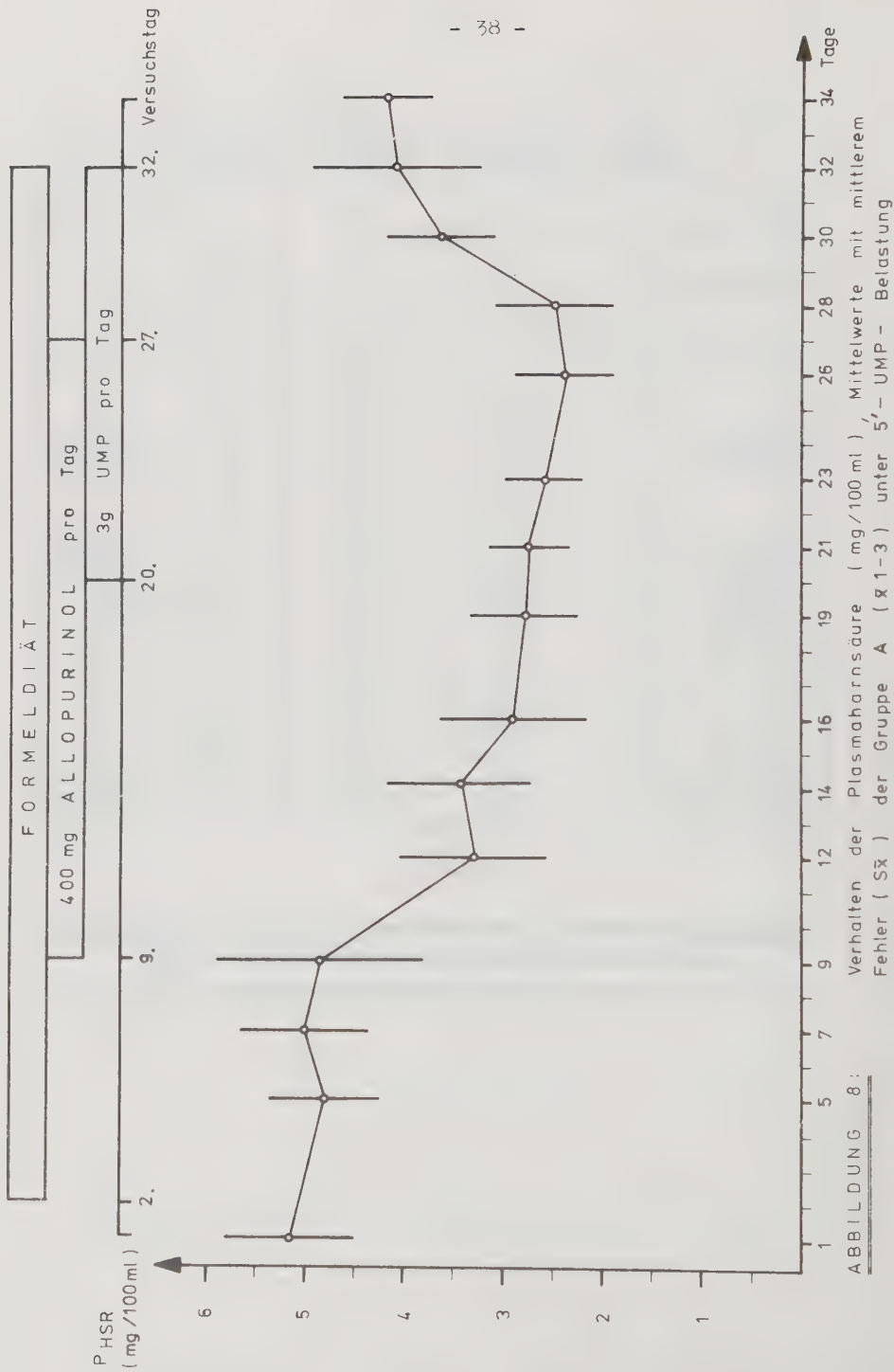


ABBILDUNG 8:

FORMELDIÄT

400 mg ALLOPURINOL pro Tag

3 g CMP pro Tag

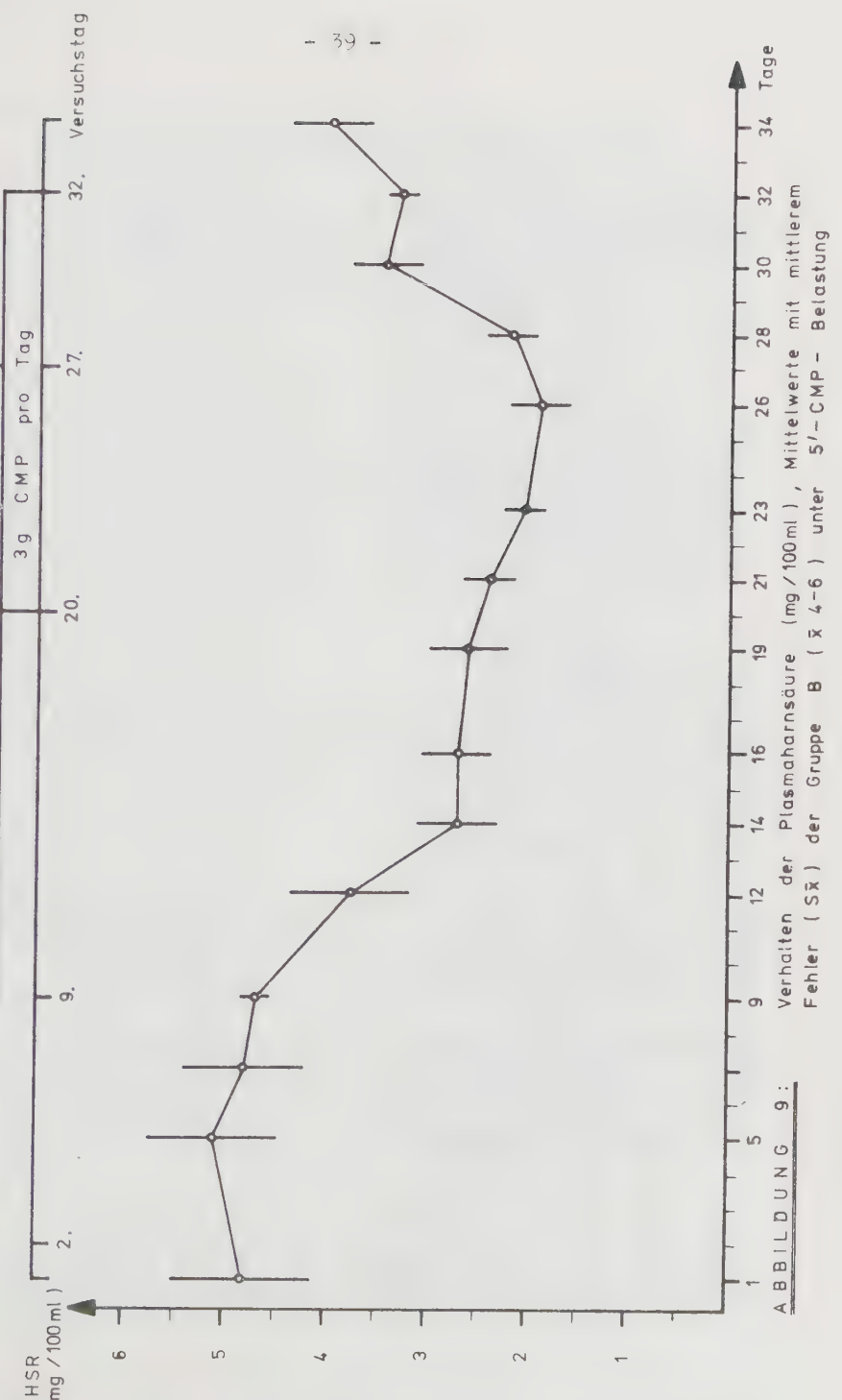


ABBILDUNG 9:

2. Kreatininkonzentration

Der Normalbereich der Kreatininkonzentration im Plasma beläuft sich auf Werte von 0,7 bis 1,4 mg/100 ml.

Die bei unserer Versuchsreihe mittels Autoanalyser ermittelten Werte liegen alle im Normbereich (0,75 - 0,93 mg/100 ml); (s. Tab. X, s. Abb. 10).

3. Harnstoff-N-Konzentration

Die Normalwerte der Harnstoff-N-Konzentration im Plasma liegen zwischen 10 und 20 mg/100 ml. Die von uns gemessenen Konzentrationen befinden sich mit Ausnahme eines Wertes (20,5 mg/100 ml) alle in diesem Bereich (10,7 - 17,7 mg/100 ml); (s. Tab. X, s. Abb. 10).

II. Werte im Urin

Die Urinbestimmungen wurden im Gegensatz zu den Bestimmungen im Plasma lediglich bei je einer V.P. der Gruppe A und B durchgeführt (s. Tab. XI, s. Abb. 11).

1. Urinvolumina

Die Mittelwerte der täglichen Urinvolumina lagen zwischen 605 und 1680 ml, wobei der niedrigste Einzelwert 520 ml, der höchste 1820 ml betrug. Das mittlere tägliche Urinvolumen belief sich auf 1160 ml (s. Tab. XI, s. Abb. 11).

Da bekanntlich bei geringen Urinausscheidungsmengen durch unvollständige Entleerung der Blase ein großer prozentualer Fehler bei der Bestimmung der Harnsäure auftreten kann, wurden die V.P. angehalten viel zu trinken.

2. Harnsäurekonzentration

Die Werte der Harnsäurekonzentration im Urin streuen über einen weiten Bereich. Nachdem die Ausgangswerte bei

Lfd. Nr.	1.	5.	7.	9.	12.	14.	16.	19.	21.	23.	26.	28.	30.	32.	34.	Tag
	Kreatininspiegel im Plasma (mg/100 ml)															
1	0,80	0,80	0,80	0,70	0,80	0,70	0,70	0,70	0,70	0,70	0,80	0,60	0,60	0,70	0,70	
2	0,80	0,80	0,70	0,80	0,80	0,70	0,70	0,70	0,80	0,40	0,80	0,80	0,90	0,80	0,70	
3	1,10	1,00	1,00	1,10	0,70	1,00	0,90	0,40	0,90	0,90	0,90	0,80	0,90	1,00	1,00	
4	0,70	0,70	0,70	0,80	0,90	0,90	0,90	0,80	0,80	0,80	0,80	0,70	0,80	0,70	0,70	
5	1,00	1,00	1,00	1,20	1,10	1,20	1,00	1,10	1,00	1,00	1,00	0,90	1,00	0,90	0,90	
6	1,00	1,10	1,10	1,00	1,20	1,10	1,10	1,00	1,00	1,10	1,10	0,70	0,90	0,80	1,00	
$\bar{x}$	0,90	0,90	0,88	0,93	0,92	0,93	0,88	0,78	0,87	0,82	0,90	0,75	0,85	0,82	0,83	

Lfd. Nr.	1.	5.	7.	9.	12.	14.	16.	19.	21.	23.	26.	28.	30.	32.	34.	Tag
	Harnstoff-N-Spiegel im Plasma (mg/100 ml)															
1	13,0	13,0	16,0	13,0	12,0	13,0	19,0	9,0	10,0	9,0	10,0	9,0	9,0	11,0	13,0	
2	13,0	16,0	17,0	14,0	12,0	12,0	16,0	11,0	13,0	13,0	14,0	15,0	12,0	15,0	11,0	
3	12,0	27,0	19,0	17,0	10,0	11,0	11,0	13,0	12,0	8,0	10,0	10,0	12,0	12,0	13,0	
4	14,0	22,0	16,0	14,0	12,0	13,0	12,0	12,0	11,0	12,0	13,0	11,0	15,0	13,0	11,0	
5	16,0	25,0	21,0	19,0	14,0	13,0	14,0	14,0	15,0	11,0	14,0	14,0	13,0	14,0	14,0	
6	16,0	20,0	17,0	12,0	12,0	12,0	13,0	12,0	12,0	11,0	10,0	9,0	12,0	10,0	11,0	
$\bar{x}$	14,0	20,5	17,7	14,8	12,0	12,3	12,7	11,8	12,2	10,7	11,8	11,3	12,2	10,7	12,2	

TABELLE X: Verhalten des Kreatininspiegels (mg/100 ml) und des Harnstoff-N-Spiegels (mg/100 ml) im Plasma, Einzelwerte und Mittelwerte ($\bar{x}$ 1-6).

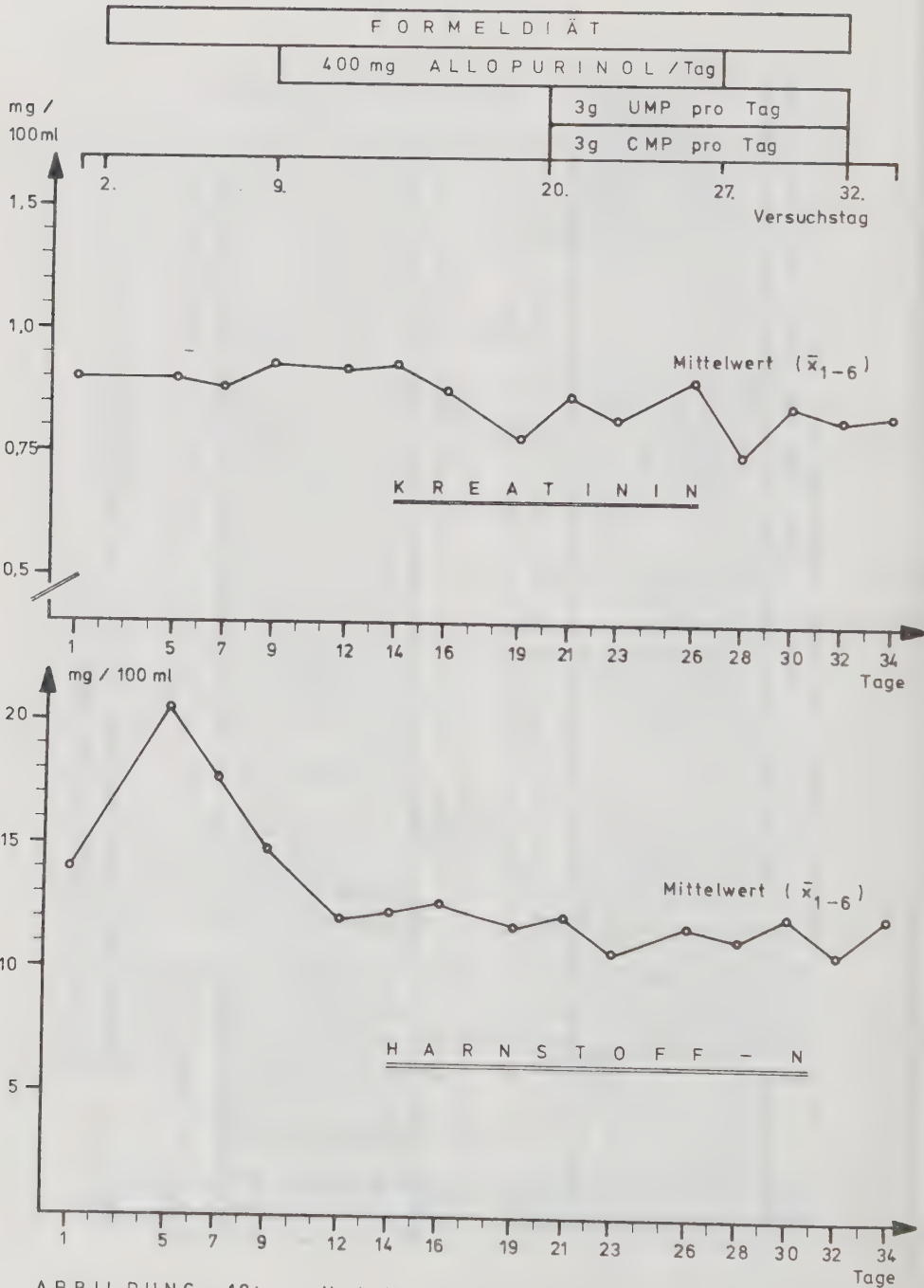


ABBILDUNG 10:

Verhalten der Plasmakonzentration von
Kreatinin (mg/100 ml) und Harnstoff - N
(mg/100ml) Mittelwerte ($\bar{x}_{1-6}$)

Lfd. Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	Versuchstag
2	1100	1130	1520	1020	580	1200	650	890	1190	1060	1400	1475	780	1060	1630	880	1400	Urin-
4	800	1130	1225	1300	1020	700	560	520	770	550	800	650	780	1210	990	790	1410	volumina
$\bar{x}$ 2, 4	950	1130	1373	1160	800	950	605	705	980	805	1100	1063	780	1135	1310	835	1405	(ml/24 h)

Lfd. Nr.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	32.	33.	34.	Versuchstag
2	1195	1490	1350	1410	1540	1600	1795	1440	1500	1260	1710	1290	1220	1700	1180	800	1000	Urin-
4	1190	1330	1580	1210	1820	930	1235	820	1050	1560	1490	1240	1230	1590	1010	1000	925	volumina
$\bar{x}$ 2, 4	1193	1410	1465	1310	1680	1265	1515	1130	1275	1410	1600	1265	1225	1645	1095	900	963	(ml/24 h)

TABELLE XI:

Urinvolumina (ml/24 h) der V.P. Nr. 2 (Vertreter der 5'-UMP-Gruppe) und
der V.P. Nr. 4 (Vertreter der 5'-GMP-Gruppe), Mittelwerte ($\bar{x}$ 2, 4).

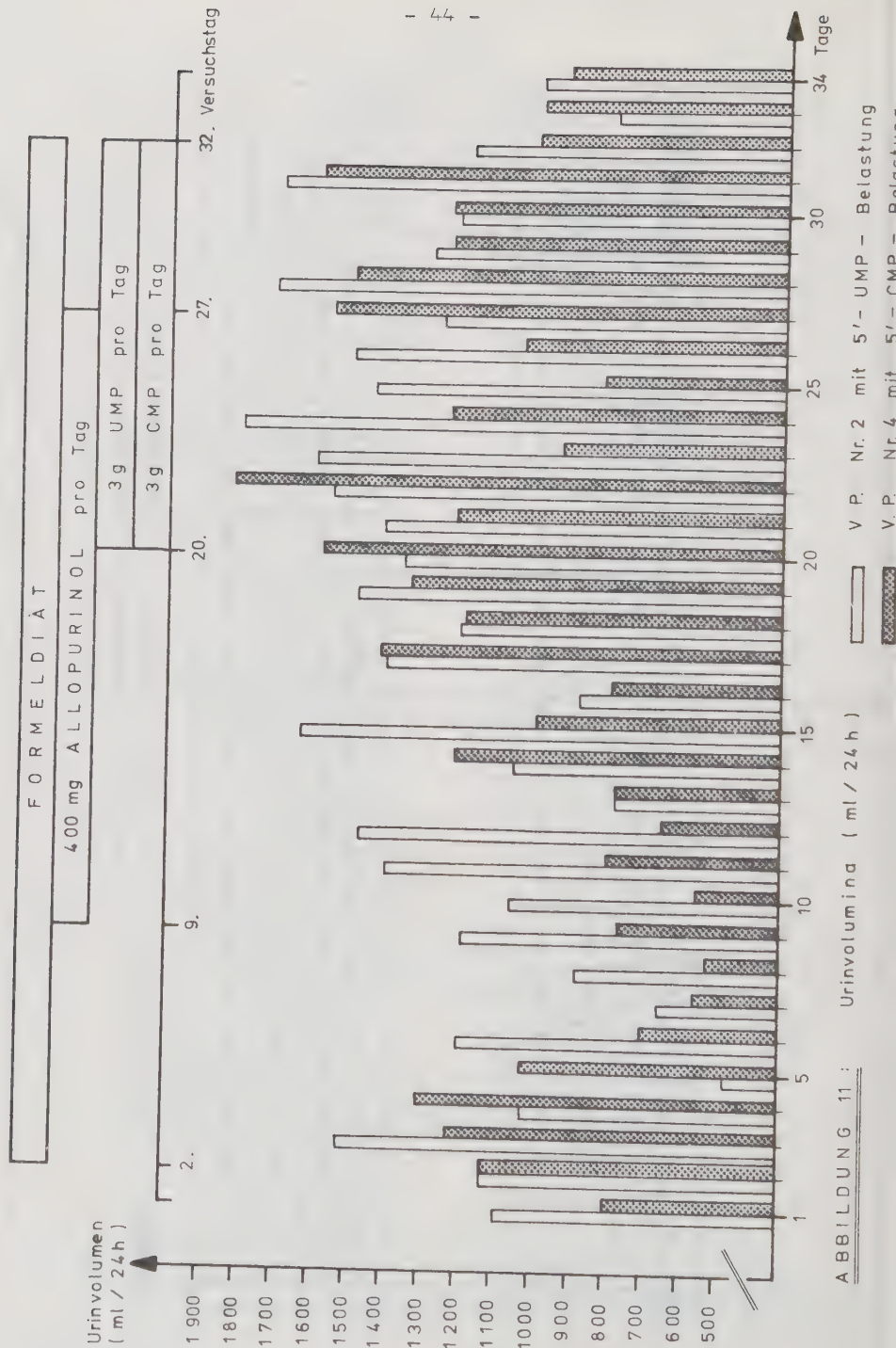


ABBILDUNG 11:

51,75 mg/100 ml (V.P. 2 der Gr. A) und 81,50 mg/100 ml (V.P. 4 der Gr. B) liegen, ist lediglich unter Allopurinol ein stärkerer Abfall auf Niedrigstwerte von 13,0 mg/100 ml (V.P. A) und 14,0 mg/100 ml (V.P. B) festzustellen. (s. Tab. XII, s. Abb. 12).

3. Harnsäureausscheidung

Da wir, wie bereits erwähnt, die folgenden Bestimmungen im Urin an je einer V.P. der Gruppe A und B durchführten, wurde auf eine Berechnung des mittleren Fehlers verzichtet.

Bei freigewählter Kost am ersten Versuchstag beträgt die Harnsäureausscheidung bei V.P. A 569,3 mg/die, bei V.P. B 625,0 mg/die.

Unter Formeldiät zeichnet sich ein sofortiger Abfall der Harnsäurewerte ab. In diesem Zeitraum betrug der Höchstwert der V.P. A 432,2 mg/die, der der V.P. B 334,3 mg/die; der Niedrigstwert von V.P. A 275,5 mg/die und von V.P. B 254,8 mg/die.

Am 4. Tag unter Allopurinolzufuhr zeigte sich ein erneuter Abfall der Harnsäureausscheidungswerte auf 276,6 mg/die bei V.P. A und 281,1 mg/die bei V.P. B.

Von diesem bis zum 11. Tag einschließlich, dem Ende dieser Periode, schwankten die Ausscheidungswerte in engen Grenzen, wobei der Höchstwert von V.P. A bei 304,5 mg/die, der von V.P. B bei 308,1 mg/die und der Niedrigstwert von V.P. A bei 235,9 mg/die und von V.P. B bei 196,6 mg/die lag.

Bei zusätzlicher Verabreichung von 5'-UMP bzw. 5'-CMP änderte sich die Harnsäureausscheidung im Vergleich zur vorangegangenen Periode unter alleiniger Allopurinolzufuhr kaum. In diesem Versuchsabschnitt ist mit Werten von 208,0 mg/die (V.P. A) und 181,4 mg/die (V.P. B) die geringste Harnsäureausscheidung zu beobachten.

Nach Absetzen von Allopurinol wird unter ausschließlicher Gabe von 5'-UMP bzw. 5'-CMP ein langsamer Anstieg der Harnsäureausscheidung auf Werte von 471,8 mg/die bei V.P. A

F O R M E L D I Ä T																	
400 mg ALLOPURINOL pro Tag																	

Lfd. Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	Tag
2	51,75	38,25	24,50	33,25	47,50	34,25	46,50	45,00	32,50	37,50	28,50	18,75	35,75	22,25	16,75	27,25	21,75	U _{HSR}
4	81,50	27,75	26,75	23,00	30,75	47,75	45,50	61,50	38,75	58,75	39,00	43,25	39,50	16,25	29,00	25,75	21,50	
$\bar{x}$ 2, 4	66,63	33,00	25,63	28,13	39,13	41,00	46,00	53,25	35,63	48,13	33,75	31,00	37,63	19,25	22,88	26,50	21,63	

F O R M E L D I Ä T																	
400 mg ALLOPURINOL pro Tag																	
3 g UMP pro Tag																	
3 g CMP pro Tag																	

Lfd. Nr.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	32.	33.	34.	Tag
2	22,00	15,50	18,75	16,00	16,00	13,00	16,25	14,50	16,50	27,00	14,75	24,25	27,50	27,75	34,00	55,50	41,25	U _{HSR}
4	22,00	18,50	16,00	16,75	14,00	19,50	19,75	30,25	18,50	15,50	17,75	28,75	32,50	27,00	38,75	60,25	67,00	
$\bar{x}$ 2, 4	22,00	17,00	17,38	16,38	15,00	16,25	18,00	22,38	17,50	21,25	16,25	26,50	30,00	27,38	36,38	57,88	54,13	

TABELLE XII: Harnsäurekonzentration im Urin (mg/100 ml) der V.P. Nr. 2 (Vertreter der 5'-UMP-Gruppe) und der V.P. Nr. 4 (Vertreter der 5'-CMP-Gruppe) sowie Mittelwerte ($\bar{x}$ 2, 4).

U_{HSR} = Harnsäurekonzentration im Urin (mg/100 ml)

FORMELDIÄT

400 mg ALLOPURINOL pro Tag

3g UMP pro Tag

3g CMP pro Tag

UHSR

(mg / 100 ml)

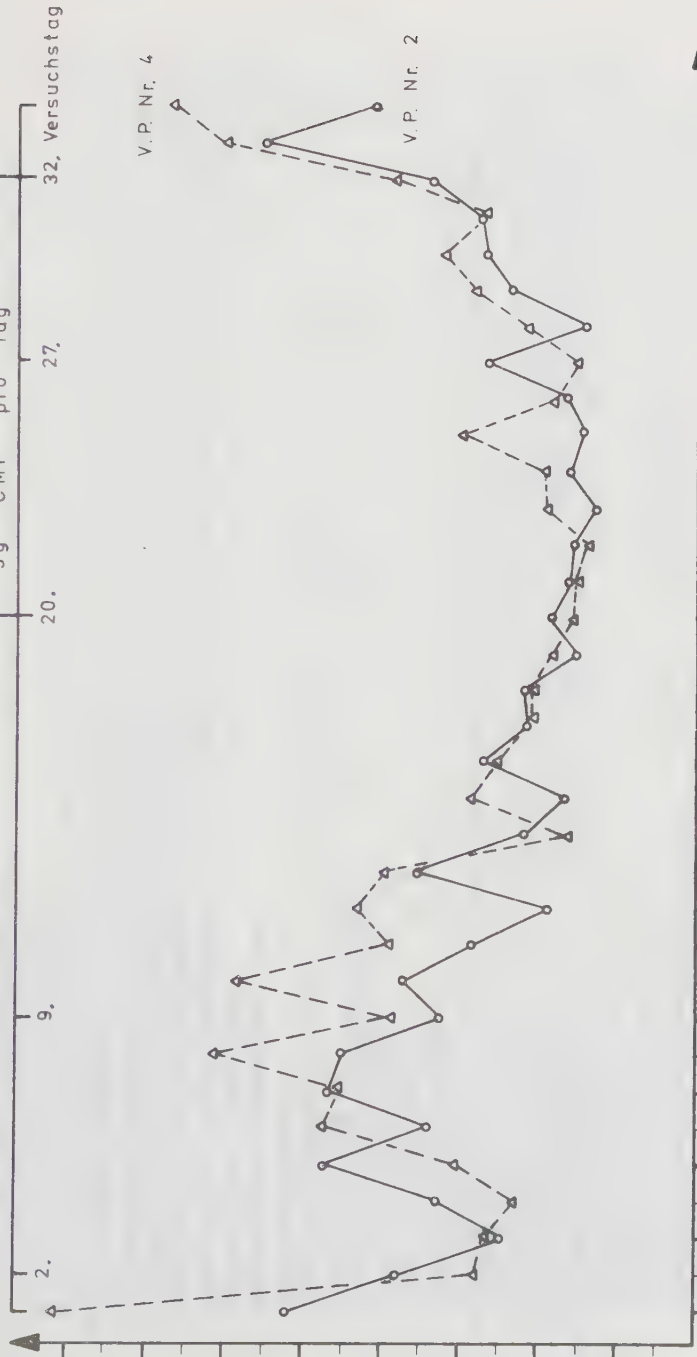


ABBILDUNG 12:

Harnsäurekonzentration im Urin (mg/100 ml) der V.P. Nr. 2 (Gruppe A mit 5'-UMP - Belastung) und der V.P. Nr. 4 (Gruppe B mit 5'-CMP - Belastung)

F O R M E L D I Ä T																	
400 mg ALLOPURINOL pro Tag																	

Lfd. Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	Tag
2	569,3	432,2	372,4	339,2	275,5	411,0	302,3	400,5	386,8	382,5	399,0	276,6	278,9	235,9	273,0	239,8	304,5	$\bar{x}$ HSR
4	625,0	313,6	327,7	299,0	313,7	334,3	254,8	319,8	298,4	323,1	312,0	281,1	308,1	196,6	287,1	203,4	303,2	
2, 4	597,2	372,9	350,1	319,1	294,6	372,7	278,6	360,2	342,6	352,8	355,5	278,9	293,5	216,3	280,1	221,6	303,9	

F O R M E L D I Ä T																	
400 mg ALLOPURINOL pro Tag																	
3 g UMP pro Tag																	
3 g CMP pro Tag																	

Lfd. Nr.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	32.	33.	34.	Tag
2	262,9	231,0	253,1	225,6	246,4	208,0	291,7	208,8	247,5	340,2	252,2	312,8	335,5	471,8	401,2	444,0	412,5	$\bar{x}$ HSR
4	261,8	246,1	252,8	202,7	254,8	181,4	243,9	248,1	194,3	241,8	264,5	356,5	399,8	429,3	391,4	602,5	619,8	
2, 4	262,4	238,6	253,0	214,2	250,6	194,7	267,8	228,5	220,9	291,0	258,4	334,7	367,7	450,1	396,3	523,3	516,2	

TABELLE XIII: Harnsäureausscheidung im Urin (mg/24 h) der V.P. Nr. 2 (Vertreter der 5'-UMP-Gruppe) und der V.P. Nr. 4 (Vertreter der 5'-CMP-Gruppe) sowie Mittelwerte ($\bar{x}$ 2, 4).
 H_{HSR} = Harnsäureausscheidung im Urin (mg/24 h).

FORMELDIÄT	
400 mg ALLOPURINOL pro Tag	
3 g UMP pro Tag	
3 g CMP pro Tag	

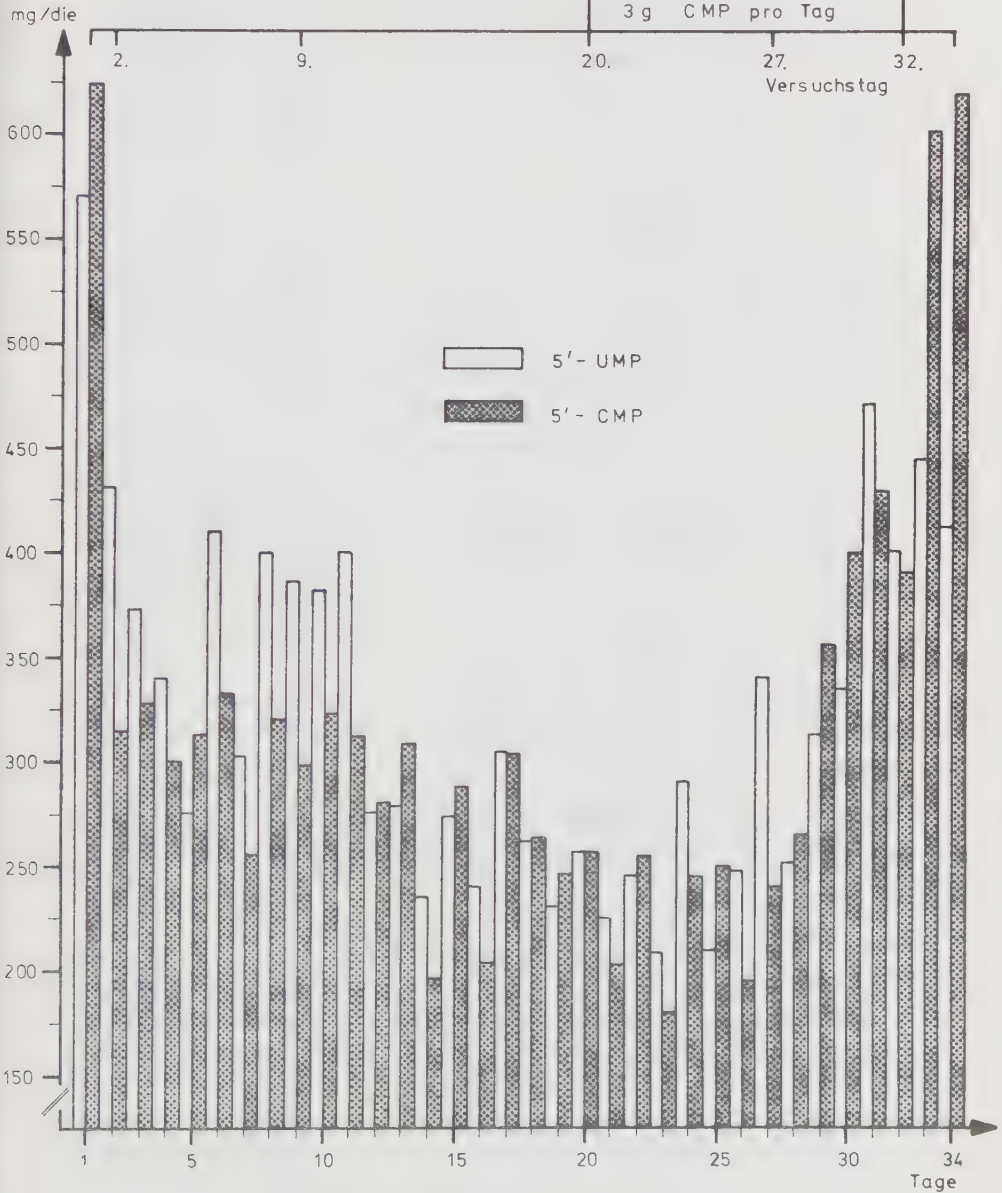


ABBILDUNG 13: Harnsaureausscheidung im Urin (mg/die) der VP. Nr. 2 (orale Belastung mit 5' - UMP) und der VP. Nr. 4 (orale Belastung mit 5' - CMP)

bzw. 429,3 mg/die bei V.P. B deutlich.

Die Werte der beiden letzten Versuchstage unter freige-
wählter Kost sind bei V.P. A mit Werten von 444,0 mg/die
und 412,5 mg/die noch nicht wieder auf den Ausgangswert
zurückgekehrt. Im Gegensatz dazu stimmen die Ausscheidungs-
werte der V.P. B (602,5 bzw. 619,8 mg/die) fast völlig mit
dem Ausgangswert überein (s. Tab. XIII, s. Abb. 13).

4. Konzentration von Kreatinin und Harnstoff-N

Die Kreatinin- und Harnstoff-N-Konzentrationen liegen bei
Durchschnittswerten von 85 bis 238 mg/100 ml für Kreatinin
und von 550 bis 1960 mg/100 ml für Harnstoff-N. Die
genauen Werte sind aus Tab. XIV ersichtlich.

5. Ausscheidung von Kreatinin und Harnstoff-N

Die Normalwerte der Kreatininausscheidung betragen 1 - 1,5
g/die. Die Ergebnisse unserer Versuchsserie liegen zum
größten Teil in diesem Bereich mit Ausnahme von einigen
Werten, die oberhalb dieser angegebenen Normgrenze liegen,
wobei der Höchstwert sich auf 1,87 g/die beläuft
(s. Tab. XV, s. Abb. 14).

Die Ergebnisse des 4./5. sowie 6./7. Versuchstages wurden
gemittelt, da die Möglichkeit eines Sammelfehlers an diesen
Tagen besteht.

Die Ausscheidungsmengen von Harnstoff-N liegen im Durch-
schnitt zwischen 6,28 und 18,26 g/die (s. Tab. XV, s. Abb. 14).

III. Werte der abgeleiteten Größen

Die von uns berechneten Werte aller abgeleiteten Größen
sind aus Tab. XV und Abb. 15 ersichtlich.

Lfd. Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	Versuchstag
2	208	162	152	228	280	210	254	240	118	132	92	82	154	74	88	192	122	Kreatinin-
4	150	102	96	118	152	192	222	210	172	272	166	144	174	96	156	160	80	Konzentration
$\bar{x}$ 2, 4	179	132	124	173	216	201	238	225	145	202	129	113	164	85	122	176	101	(mg/100 ml)

Lfd. Nr.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	32.	33.	34.	Versuchstag
2	124	98	152	122	130	128	102	126	106	162	80	150	140	122	134	238	182	Kreatinin-
4	122	90	86	88	68	120	100	118	66	78	102	132	122	106	132	166	158	Konzentration
$\bar{x}$ 2, 4	123	94	119	105	99	124	101	122	86	120	91	141	131	114	133	202	170	(mg/100 ml)

Lfd. Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	Versuchstag
2	1380	1420	1140	2000	2100	1500	1920	1600	780	800	620	580	900	500	620	1280	940	Harnstoff-N-
4	1060	1100	900	1240	1820	1860	1620	1800	1100	1700	980	880	1000	600	980	920	680	Konzentration
$\bar{x}$ 2, 4	1220	1260	1020	1620	1960	1680	1770	1700	940	1250	800	730	950	550	800	1100	810	(mg/100 ml)

Lfd. Nr.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	32.	33.	34.	Versuchstag
2	940	720	820	880	940	960	800	1020	860	1340	660	1260	1220	1080	1080	1780	1440	Harnstoff-N-
4	880	720	700	680	560	960	700	780	520	740	780	1060	1120	960	1200	1360	1320	Konzentration
$\bar{x}$ 2, 4	910	720	760	780	750	960	750	900	690	1040	720	1160	1170	1020	1140	1570	1380	(mg/100 ml)

TABELLE XIV:

Kreatinin- und Harnstoff-N-Konzentration im Urin (mg/100 ml) der V.P. Nr. 2
(Vertreter der 5'-UMP-Gruppe) und der V.P. Nr. 4 (Vertreter der 5'-CMP-Gruppe)
sowie Mittelwerte ($\bar{x}$ 2, 4).

Lfd. Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	Tag
2	2,28	1,83	2,31	2,33	1,62	2,52	1,65	2,13	1,40	1,39	1,29	1,21	1,20	0,78	1,43	1,69	1,70	
4	1,20	1,15	1,17	1,53	1,55	1,34	1,24	1,09	1,32	1,50	1,33	0,94	1,36	1,16	1,54	1,26	1,13	$\bar{x}$
$\bar{x}$	1,74	1,49	1,74	1,93	1,59	1,93	1,45	1,61	1,36	1,45	1,31	1,08	1,28	0,97	1,49	1,48	1,42	
2, 4																		

1,76 1,69

Lfd. Nr.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	32.	33.	34.	Tag
2	1,48	1,46	2,05	1,72	2,00	2,05	1,83	1,81	1,50	2,04	1,37	1,94	1,71	2,07	1,58	1,90	1,82	
4	1,45	1,20	1,36	1,06	1,24	1,12	1,24	0,97	0,69	1,22	1,52	1,64	1,50	1,67	1,33	1,66	1,46	$\bar{x}$
$\bar{x}$	1,47	1,33	1,71	1,39	1,62	1,59	1,54	1,39	1,14	1,63	1,45	1,79	1,61	1,87	1,46	1,78	1,64	
2, 4																		

Lfd. Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	Tag
2	15,18	16,05	17,33	20,40	12,18	18,00	12,48	14,24	9,28	8,48	8,68	8,56	7,02	5,30	10,11	11,26	13,16	
4	8,48	12,43	11,03	16,12	18,56	13,02	9,07	9,36	8,47	9,35	7,84	5,72	7,80	7,26	9,70	7,27	9,50	$\bar{x}$
$\bar{x}$	11,83	14,24	14,18	18,26	15,37	15,51	10,78	9,80	8,88	8,92	8,26	7,14	7,41	6,28	9,91	9,27	11,38	
2, 4																		

Lfd. Nr.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	32.	33.	34.	Tag
2	11,23	10,73	11,07	12,41	14,48	15,36	14,36	14,69	12,90	16,88	11,29	16,25	14,88	10,36	12,74	14,24	14,40	
4	10,47	9,58	11,06	8,23	10,19	8,93	8,65	6,40	5,46	11,54	11,62	13,14	13,78	15,26	12,12	13,60	12,21	$\bar{x}$
$\bar{x}$	10,85	10,16	11,07	10,32	12,34	12,15	11,51	10,55	9,48	14,21	11,46	14,70	14,33	16,81	12,43	13,92	13,31	
2, 4																		

TABELLE XV:

Kreatinin- und Harnstoff-N-Ausscheidung im Urin (g/24 h) der V.P. Nr. 2 (5'-UMP-Gruppe) und der V.P. Nr. 4 (5'-CMP-Gruppe) sowie Mittelwerte ($\bar{x}$ 2, 4) mit Angabe der 2 korrigierten Werte.

H_{Kr} = Kreatininausscheidung (g/24 h)

H_{H-N} = Harnstoff-N-Ausscheidung (g/24 h)

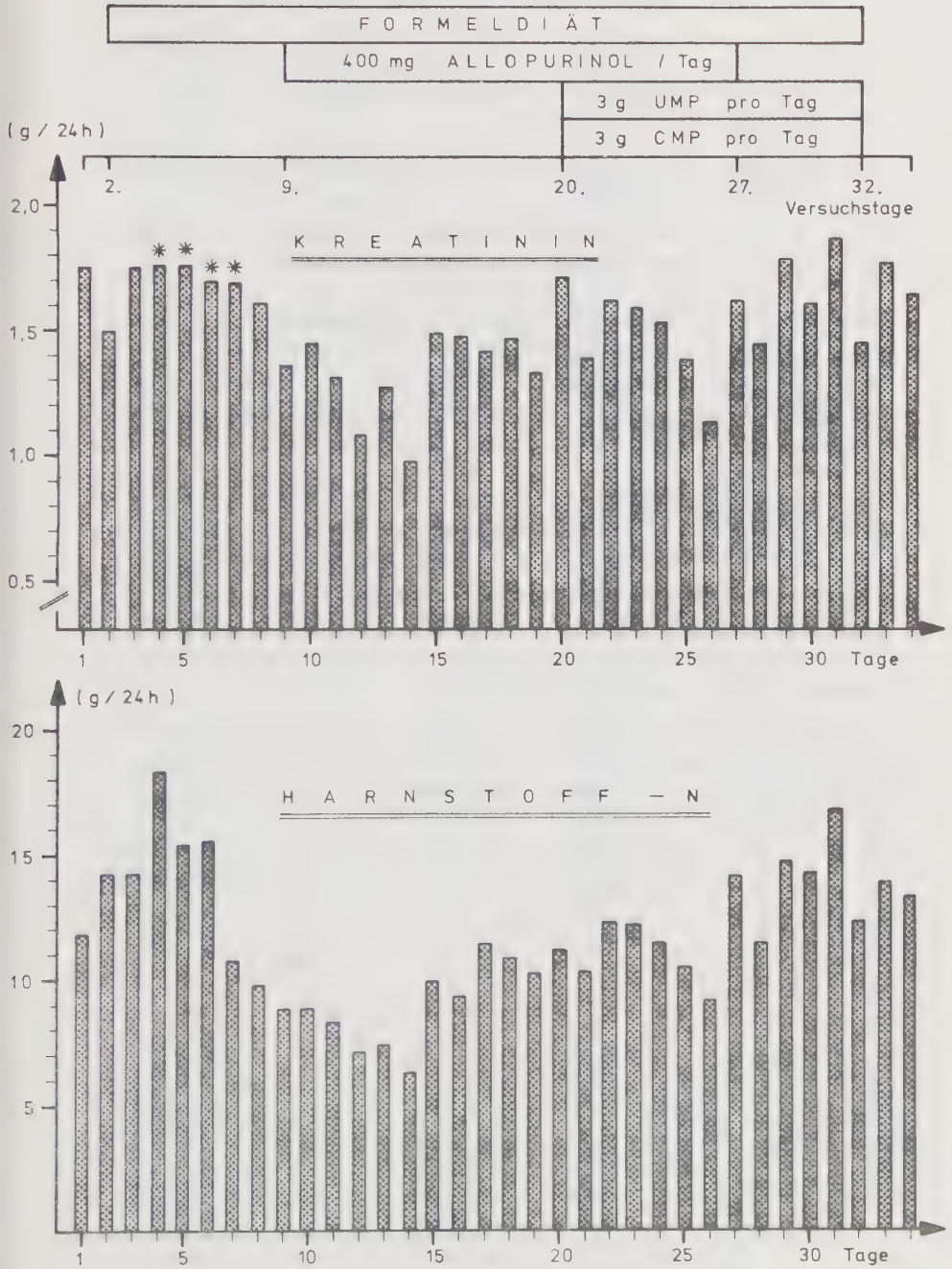


ABBILDUNG 14 :

Kreatininausscheidung (g / 24h) und
Harnstoff - N - Ausscheidung (g / 24h)
Mittelwerte ($\bar{x}$ 2,4), * Vergleiche Tabelle XV

Die Durchschnittswerte der Harnzeitvolumina liegen zwischen 0,395 ml/min und 1,043 ml/min.

Die Harnsäureausscheidung pro Minute beläuft sich auf Werte von 0,127 bis 0,404 mg/min, wobei zu Anfang ein leichter Abfall und zu Ende der Versuchsreihe ein geringer Anstieg der Harnsäureausscheidung / min zu beobachten ist.

Der niedrigste Durchschnittswert der Harnsäureclearance liegt bei 3,90 ml/min, der höchste bei 9,62 ml/min. Nimmt man den Normalbereich von 5,6 bis 10,4 ml/min zum Vergleich, so fallen fast alle von uns ermittelten Werte darunter.

Die Kreatininclearance der V.P. A (♂) beläuft sich auf Werte von 65,65 bis 167,70 ml/min. Der sehr hoch gelegene Wert vom 23. Versuchstag wurde durch Mitteln korrigiert, da er wahrscheinlich auf einen Sammelfehler zurückzuführen ist.

Bei V.P. B (♀) liegen die Werte der Kreatininclearance zwischen 63,03 und 161,12 ml/min.

Die von uns ermittelten Werte befinden sich mit wenigen Ausnahmen im Normbereich, der für Männer 98 - 156 ml/min und für Frauen 95 - 160 ml/min beträgt.

Lfd. Nr.	1.	5.	7.	9.	12.	14.	16.	19.	21.	23.	26.	28.	30.	32.	34.	Tag
2	0,645	0,340	0,381	0,697	0,865	0,621	0,516	0,873	0,826	0,938	0,879	1,002	0,715	0,692	0,586	HZV
4	0,582	0,742	0,408	0,560	0,473	0,881	0,575	0,968	0,881	0,677	0,764	1,084	0,895	0,735	0,673	
$\bar{x}$	0,641	0,541	0,395	0,629	0,669	0,751	0,546	0,921	0,854	0,808	0,822	1,043	0,805	0,714	0,630	
2, 4																
2	0,334	0,162	0,177	0,227	0,162	0,138	0,141	0,135	0,132	0,122	0,145	0,148	0,197	0,235	0,242	H_{HSR}
4	0,474	0,228	0,186	0,217	0,205	0,143	0,148	0,179	0,148	0,132	0,141	0,192	0,291	0,285	0,451	
$\bar{x}$																
2, 4	0,404	0,195	0,182	0,222	0,184	0,141	0,145	0,157	0,140	0,127	0,143	0,170	0,244	0,260	0,347	
2	5,22	2,81	2,90	3,51	5,69	3,73	3,85	3,87	4,13	4,13	4,83	5,19	4,42	4,20	4,93	C_{HSR}
4	12,65	5,50	4,89	4,67	7,87	6,98	6,89	9,43	7,38	7,77	10,87	10,99	10,21	9,49	14,31	
$\bar{x}$																
2, 4	8,92	4,16	3,90	4,09	6,78	5,36	5,37	6,65	5,76	5,95	7,85	8,09	7,32	6,85	9,62	
2	167,70	119,00	138,25	102,81	99,48	65,65	141,53	122,22	125,97	300,16	116,47	100,20	111,22	115,91	152,36	C_{Kr}
4	124,71	161,12	129,39	120,40	75,68	93,97	102,22	108,90	96,91	101,55	63,03	157,95	136,49	138,60	151,91	
$\bar{x}$																
2, 4	146,21	140,06	133,82	111,61	87,58	79,81	121,88	115,56	111,44	200,86	89,75	129,08	123,86	127,26	152,14	

145,3

TABELLE XVI:

Verhalten des Harnzeitvolumens (HZV), der Harnsäureausscheidung (H_{HSR}), der Harnsäureclearance (C_{HSR}) und der Kreatininclearance (C_{Kr}) der V.P. Nr. 2 (5'-UMP-Gruppe) und der V.P. Nr. 4 (5'-CMP-Gruppe) sowie Mittelwerte ($\bar{x}$ 2, 4) mit Angabe eines korrigierten Wertes.

HZV = Harnzeitvolumen (ml/min)

C_{HSR} = Harnsäureclearance (ml/min)

H_{HSR} = Harnsäureausscheidung (mg/min)

C_{Kr} = Kreatininclearance (ml/min)

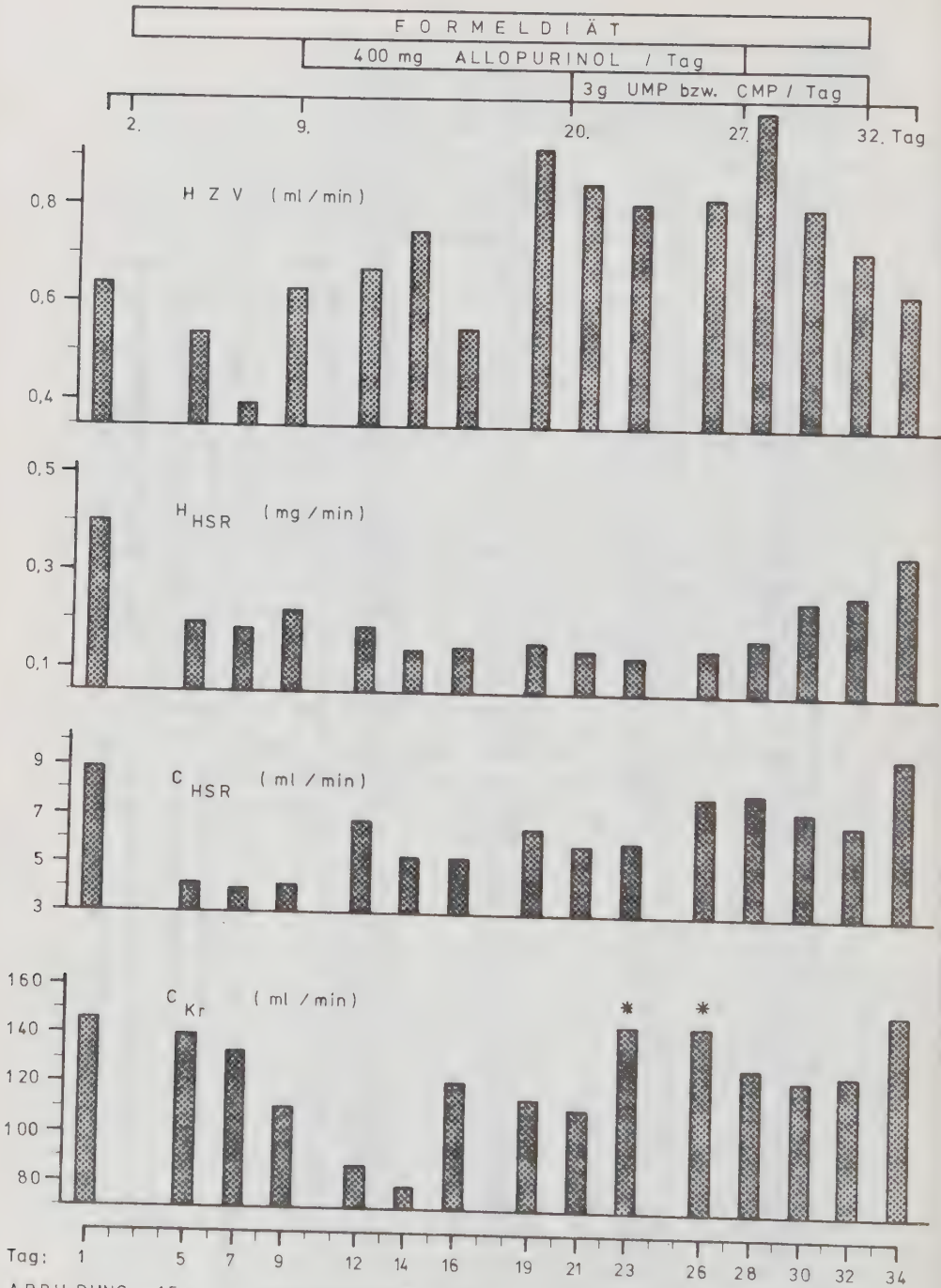


ABBILDUNG 15 :

Harnzeitvolumen (HZV), Harnsäureausscheidung (H_{HSR}), Harnsäureclearance (C_{HSR}) und Kreatininclearance (C_{Kr}), Mittelwerte der V.P. Nr. 2 und 4, * Vergleiche Tabelle XVI

D. DISKUSSION

I. Verhalten der Plasmaharnsäurespiegel sowie Eingehen auf biochemische Vorgänge

1. Vorbemerkungen

Bei dem im Serum herrschenden pH-Wert von 7,4 liegt die Harnsäure nur zu 1 % als freie Säure, dagegen zu 99 % als primäres Urat vor (ZÖLLNER, 1957 (36)). Aus dem Löslichkeitsprodukt dieses Natriumurates berechneten PETERS und VAN SLYKE (1946 (22)) die Löslichkeit der Plasmaharnsäure zu 6,4 mg/100 ml. Wird diese Grenze überschritten, ist die Harnsäurelösung im Plasma übersättigt und es besteht die Gefahr einer Harnsäureausfällung (ZÖLLNER, 1960 (37)).

2. Harnsäurekonzentration im Plasma bei freigewählter Kost

Die Plasmawerte der Harnsäure variieren mit Alter und Geschlecht. Nach der Pubertät steigen die Spiegel bei beiden Geschlechtern an, wobei ein höherer Anstieg bei den Männern zu erkennen ist (WYNGAARDEN, KELLEY, 1972 (34)). Die geschlechtsspezifischen Mittelwerte sind aus Tab. XVII ersichtlich.

Autor	Männer			Frauen		
	n	P _{HSR} (mg%)	$\bar{x}$	n	P _{HSR} (mg%)	$\bar{x}$
GRIEBSCH, ZÖLLNER (1973) (12)	662	3,85-8,1	6,0	337	2,5 -6,5	4,35
MIKKELSEN et al. (1965) (19)	2987	3,5 -6,3	4,9	3013	3,0 -5,4	4,2
Eigene Ergebnisse	3	4,95-6,4	5,85	3	3,75-4,45	4,08

TABELLE XVII: Vergleich der Plasmaharnsäurespiegel unserer Versuchspersonen mit Normalkollektiven

GRIEBSCH und ZÖLLNER (1973 (12)) zeigten, daß der Plasmaharnsäurespiegel in den letzten 10 Jahren um ca. 24 % für Männer und um 7,4 % für Frauen angestiegen ist. Die Ursache dafür dürfte in einer vermehrten Zufuhr von Nahrungspurinen, vor allem einem erhöhten Fleischverbrauch (Purin-N-Gehalt von Fleisch durchschnittlich 50 - 60 mg/100 g), liegen.

Es ergeben sich somit als Normalwerte

für Männer: $6,00 \pm 1,22$ mg/100 ml bzw. für den 2 s-Bereich (95,5 % der Werte) Grenzen von 3,56-8,44 mg/100 ml.

für Frauen: $4,35 \pm 1,06$ mg/100 ml mit einem 2s-Bereich von 2,23-6,47 mg/100 ml.

($\bar{x} \pm 2s$ bezeichnet man als Grenzen des Normalbereiches)

Aus Tab. XVII wird deutlich, daß die Werte unserer V.P. ausnahmslos in diesem Normalbereich liegen.

3. Plasmaharnsäurespiegel unter Formeldiät

Die Gesamtharnsäure im Körper setzt sich zusammen aus der endogenen Uratquote (Harnsäure aus im Körper synthetisierten Purinnucleotiden) und der exogenen Uratquote (Harnsäurebildung durch Desaminierung und Oxydation aus den mit der Nahrung aufgenommenen Purinen) (ZÖLLNER, 1957 (36); ZÖLLNER, 1960 (38)). Daraus läßt sich ersehen, daß eine erhebliche quantitative Beziehung zwischen Nahrungspurinen und Harnsäureplasmaspiegel bzw. Harnsäureausscheidung besteht. Unter purinfreier Diät erreicht der Harnsäurespiegel daher ein Minimum, insofern er nur die endogene Uratquote repräsentiert (ZÖLLNER et al., 1972 (41); ZÖLLNER, GRÖBNER, 1970 (42)).

Autor		Diätform	V.P. n	P _{HSR} (mg%)
GRIEBSCH, ZÖLLNER (1970) (13)		Formeldiät	5	3,14
		purinarmer Standarddiät	7	4,34
NUGENT, TYLER (1959) (20)		low purine foods	5	5,11
SEEGMILLER et al. (1962) (28)		purinarmer Standarddiät	7	4,61
SEEGMILLER et al. (1961) (29)		purinarmer Standarddiät	7	4,80
WASLIEN et al. (1968) (31)		Formeldiät	5	4,86
ZÖLLNER, GRÖBNER (1970) (42)		purinarmer Standarddiät	5	3,86
Eigene Ergebnisse	Gr. A	Formeldiät	3	5,02
	Gr. B	Formeldiät	3	4,78

TABELLE XVIII: Vergleich der Plasmaharnsäurespiegel unter verschiedenen Diätformen

Um die unter freigewählter Kost sehr variable exogene Uratquote zu eliminieren, wurde bei der vorliegenden Arbeit eine Formeldiät verabreicht.

Tab. XVIII zeigt eine Aufstellung der Plasmaharnsäurewerte bei verschiedenen Diätformen.

Die Ergebnisse unserer eigenen Versuchsreihe liegen an der oberen Grenze, was darauf zurückzuführen ist, daß die Bestimmungen bereits mit dem 6. Versuchstag unter ausschließlicher Verabreichung von Formeldiät abgeschlossen wurden. Es ist bei verschiedenen Autoren, unter anderem bei ZÖLLNER et al. (1972 (41)) beschrieben, daß bis zur Einstellung eines steady-states bis zu 10 Tage vergehen können.

4. Plasmaharnsäurekonzentration unter Allopurinol

a) Allopurinol (4-Hydroxy-pyrazolo-(3,4-d-)Pyrimidin), ein Isomer des Hypoxanthins hemmt kompetitiv die Xanthinoxidase (CHALMERS et al., 1968 (3); GAMP et al., 1966 (10); RUNDLES, 1966 (24); WATTS et al., 1965 (32); WYNGAARDEN et al., 1965 (35); ZÖLLNER, 1966 (40)).

Damit wird die Oxydation von Hypoxanthin zu Xanthin und von Xanthin zu Harnsäure blockiert, wodurch die Harnsäurekonzentration in Blut und Gewebe und die Uratausscheidung im Harn verringert wird. Als Folge der reduzierten Harnsäureproduktion steigt die Ausscheidung der Oxypurine Hypoxanthin und Xanthin stark an (CHALMERS et al., 1968 (3); GAMP et al., 1966 (10); ZÖLLNER et al., 1972 (41)).

Allopurinol beeinflusst hauptsächlich die exogene Uratquote, wobei als Erklärung angenommen wird, daß Allopurinol während seiner Resorption im Dünndarmepithel, indem sich lt. WATTS (1965 (32)) Xanthinoxidase in großen Mengen befindet, angereichert wird und so die exogene Uratquote vollständig eliminiert wird (ZÖLLNER, GRÜBNER, 1970 (42)).

Im Gegensatz dazu hemmt Allopurinol die endogene Uratquote nur zu etwa 50 % (ZÖLLNER et al., 1972 (41); ZÖLLNER, GRÜBNER, 1970 (42).

Allopurinol stellt nicht nur einen Hemmstoff für die Xanthin-Oxydase dar, sondern ist gleichzeitig auch ein Substrat der Xanthin-Oxydase, die Allopurinol zu Oxipurinol, einem Isomer von Xanthin, umwandelt (ELION et al., 1966 (6); WATTS et al., 1965 (32); WYNGAARDEN, KELLEY, 1972 (34)).

Oxipurinol ist gleichzeitig ein kompetitiver Hemmer der Xanthin-Oxydase (KELLEY, WYNGAARDEN, 1970 (15); WYNGAARDEN, KELLEY, 1972 (34)).

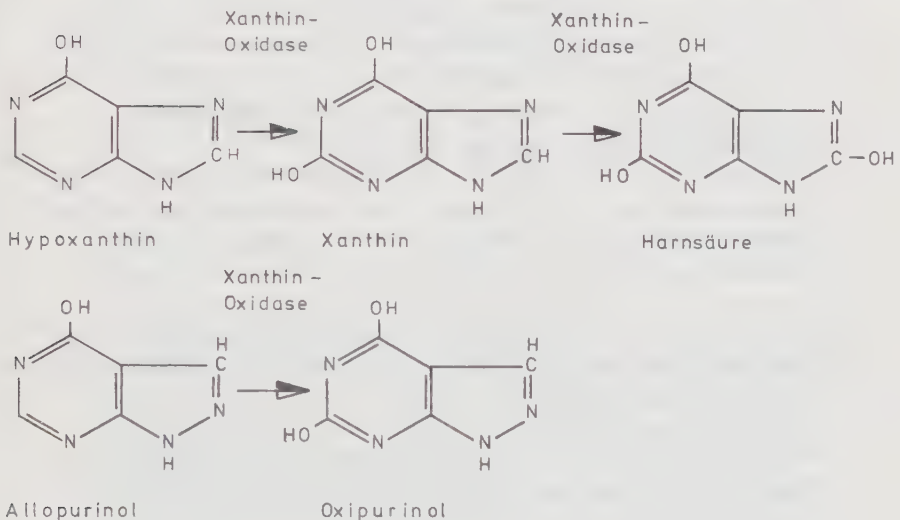


ABBILDUNG 16: Durch Xanthin-Oxydase katalysierte Reaktionen (KELLEY et al., 1968 (14))

Mehrere Autoren (CASKEY et al., 1964 (2); FOX et al., 1970 (8); KELLEY, WYNGAARDEN, 1970 (15); MCCOLLISTER et al., 1964 (16); RUNDLES et al., 1963 (27)) geben an, daß Allopurinol unabhängig von seiner Wirkung auf die Xanthin-Oxydase die de-novo Purinsynthese hemmt, wobei folgende Mechanismen diskutiert werden:

α) Allopurinol wird bekanntlich durch die Hypoxanthin-Guanyl-Phosphoribosyltransferase zu seinem Ribonucleotid umgewandelt. Dieses Ribonucleotid beeinflusst direkt die PRPP-Amidotransferase, welche für die Purinsyntheserate verantwortlich ist.

β) Allopurinol verursacht durch Hemmung der Xanthin-Oxydase einen Anstieg des Hypoxanthins, da die Umwandlung von Hypoxanthin zu Xanthin verhindert wird. Durch die erhöhte Konzentration von Hypoxanthin steigt die Bildung von Inosinsäure an. Bei dieser Reaktion wird Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase verbraucht. Die Inosinsäure, sowie die daraus gebildete Adenyl- und Guanylsäure stellen allosterische Hemmstoffe der Purin-de-novo-Synthese mit Wirkung auf die PRPP-Amidotransferase dar.

γ) Als Folge des Mechanismus α bzw. β tritt eine Entleerung des Speichers von PRPP auf, des rate-limiting Substrates für die Purinsynthese.

Sowohl Inosin-Monophosphat (IMP) als auch Allopurinol-Ribonucleotid sind Hemmer der PRPP-Amidotransferase im Gegensatz zu den freien Basen. Folglich führt ein Anwachsen ihrer Rate zu einem Abfall der de-novo-Purinsynthese.

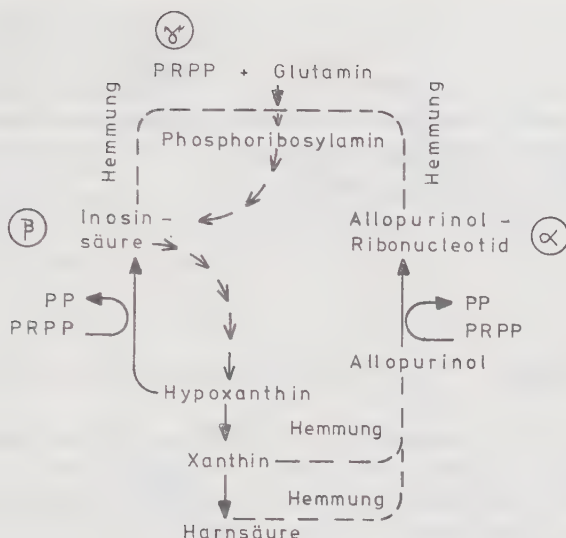


ABBILDUNG 17: Mechanismus der de-novo-Purinsynthese-hemmung (KELLEY, WYNGAARDEN, 1970 (15))

Der unter β angeführte Rückstau- bzw. Hemm-Mechanismus stellt die Erklärung dar für die Tatsache, daß nach Verabreichung von Allopurinol das Auftreten der Oxypurine anstelle von Harnsäure geringer ist als stöchiometrisch erwartet (FOX et al., 1970 (8); KELLEY et al., 1968 (14); MCCOLLISTER et al., 1964 (16); WYNGAARDEN, KELLEY, 1972 (34)).

Zusätzlich zu Allopurinol kann die Purin-Biosynthese durch Substrate, die sich ebenfalls um das PRPP bewerben gehemmt werden. So senkt unter anderem Orotsäure den intrazellulären PRPP-Spiegel (BREHM, 1974 (1)).

b) Wie aufgrund des oben angeführten biochemischen Mechanismus zu erwarten war, sank unter Allopurinol-verabreichung der Harnsäurespiegel bei unseren V.P. beträchtlich.

Autor		Diätform	V.P. n	Allopurinol (mg/die)	P _{HSR} (mg%)
ZÖLLNER, GRÖBNER (1970) (42)		purinarmer Standarddiät	3	400	2,0
Eigene Ergebnisse	Gr.A	Formeldiät	3	400	2,82
	Gr.B	Formeldiät	3	400	2,57

TABELLE XIX: Plasmaharnsäurespiegel unter Allopurinol

Unsere Werte lagen dabei im Gegensatz zu den Werten von ZÖLLNER, GROBNER (1970, (42)) etwas höher, da, wie aus dem weiteren Versuchsablauf ersichtlich, wohl noch kein sicheres steady-state erreicht war.

5. Harnsäurekonzentration im Plasma unter Allopurinol und 5'-UMP bzw. 5'-CMP

a) Wie bereits erwähnt unterliegt die Purinsynthese der feedback-control, wobei unter anderem AMP, GMP und IMP kompetitive Hemmer der PRPP darstellen. Was die damit chemisch verwandten Verbindungen wie UMP bzw. CMP betrifft, zeigten bereits WYNGAARDEN und ASHTON (1959 (33)), daß UMP und CMP oder deren Triphosphate keine Hemmung auf die PRPP-Amidotransferase ausüben.

Zur Purin- wird ebenso wie zur Pyrimidinsynthese PRPP benötigt. Werden nun UMP bzw. CMP, Endprodukte der Pyrimidinsynthese, verabreicht, so wird die Pyrimidinsynthese mittels feedback-inhibition auf einer Stufe vor der PRPP-Einschleusung gehemmt. Dementsprechend müßte PRPP vermehrt zur Purinsynthese zur Verfügung stehen (BREHM, 1974 (1)).

b) Wie aus Tab. VII und XX ersichtlich tritt unter gleichzeitiger Verabreichung von Allopurinol und 5-UMP bzw. 5'-CMP

ein weiterer leichter, jedoch signifikanter Abfall der Harnsäurekonzentration im Plasma auf, der auf die alleinige Wirkung von Allopurinol zurückzuführen sein dürfte. Für eine genauere Aussage wäre eine längere Vorperiode unter ausschließlicher Allopurinolverabreichung erforderlich.

Ein Einfluß von 5'-UMP bzw. 5'-CMP auf den Harnsäureplasmaspiegel konnte mit unserer Versuchsandordnung nicht festgestellt werden.

Autor		Diätform	V.P. n	Allopurinol (mg/die)	zusätzl. Gabe von	P _{HSR} (mg%)
ZÜLLNER, GRÖBNER (1970) (42)		purin- arme Standard- diät	3	400	4g RNA/ die	3,0
Eigene Ergebnisse	Gr.A	Formel- diät	3	400	3g UMP/ die	2,42
	Gr.B	Formel- diät	3	400	3g CMP/ die	1,90

TABELLE XX: Harnsäurekonzentration unter Allopurinol
und RNA, 5'-UMP, 5'-CMP

Entsprechende Vergleichswerte konnten von uns in der Literatur nicht gefunden werden. Der leichte Anstieg der Plasmaharnsäure unter RNA ist mit Sicherheit auf die darin enthaltenen Furinnucleotide zurückzuführen, während ein etwaiger Einfluß von 5'-UMP bzw. 5'-CMP auf die Plasmaharnsäure über den PRPP-Pool noch in Frage steht.

6. Plasmaharnsäurespiegel unter alleiniger Gabe von 5'-UMP bzw. 5'-CMP nach Absetzen von Allopurinol

Der in dieser Versuchsperiode zu verzeichnende Anstieg der Plasmaharnsäure dürfte, wie bereits vorangehend erläutert, auf das Absetzen von Allopurinol zurückzuführen sein.

Autor		Diatform	V.F. n	zusätzliche Gabe von	P _{HSR} (mg%)
ZOLLNER, GROBNER (1976) (42)		purin- arme Standard- diat	3	4g RNA/die	7,0
Eigene Ergebnisse	Gr. A	Formeldiat	3	5g UMP/die	4,1
	Gr. B	Formeldiat	3	5g CMP/die	3,3

TABELLE XXI: Harnsäurekonzentration unter RNA, 5'-UMP, 5'-CMP

7. Paarvergleich

Um zu überprüfen, ob sich die Werte der Harnsäurekonzentration im Plasma in den verschiedenen Versuchsperioden signifikant von Null unterscheiden, stellten wir einen Paarvergleich an.

Um den dazu benötigten Prüfquotienten t zu erhalten, errechneten wir zuerst unter Berücksichtigung des Vorzeichens die einzelnen Paardifferenzen (x_1 bis x_6). Nach Ermittlung der durchschnittlichen Differenz $\bar{x}$ und $s_{\bar{x}}$ (s. unter IV, 1d, β) ergibt sich:

$$t = \frac{\bar{x}}{s_{\bar{x}}}$$

Man kann nun in den Tafeln der Student-Verteilung (GEIGY, 1962 (11)), welche für $v = n-1 \leq 200$ (n =Anzahl der V.P.) gilt, ablesen, welchen t -Wert der errechnete Prüfquotient eben überschreitet. Für diesen Tabellenwert läßt sich die Irrtumswahrscheinlichkeit angeben.

Zwischen zwei Meßreihen besteht ein signifikanter Unterschied, wenn sich dabei Werte von $p < 0,05 = 5\%$ ergeben, was bedeutet, daß die Nullhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% abzulehnen ist.

a) Der Abfall der Plasmaharnsäurewerte von der Periode unter ausschließlicher Formeldiätgabe auf die Werte der Periode, innerhalb der Formeldiät + Allopurinol verabreicht wurden, ist signifikant. Verglichen wurde der 9. mit dem 19. Versuchstag.

$$v = n - 1 = 5$$

$$\bar{x} = 2,07$$

$$s_{\bar{x}} = 0,2790$$

$$t = 7,4193$$

$$0,0005 > p > 0$$

b) Der Abfall der Plasmaharnsäurewerte von der Periode unter Formeldiät + Allopurinol auf die Werte der Periode, innerhalb der Formeldiät + Allopurinol + 5'-UMP bzw. 5'-CMP verabreicht wurden, ist signifikant. Verglichen wurde der 19. mit dem 26. Versuchstag.

$$\begin{aligned}v &= n - 1 = 5 \\ \bar{x} &= 0,37 \\ s_{\bar{x}} &= 0,0761 \\ t &= 4,8620\end{aligned}$$

$$0,0025 > p > 0,0005$$

Die V.P. der Gr. A mit 5'-UMP-Belastung und der Gruppe B mit 5'-CMP-Belastung wurden bei diesem Paarvergleich zusammengefaßt, da sich mit Hilfe eines Vergleiches unabhängiger Meßreihen ergab, daß kein signifikanter Unterschied zwischen einer Belastung mit 5'-UMP und 5'-CMP besteht ($0,35 > p > 0,30$).

c) Der Anstieg der Plasmaharnsäurewerte von der Periode unter Formeldiät + Allopurinol + 5'-UMP bzw. 5'-CMP auf die Werte der Periode innerhalb der Formeldiät + 5'-UMP bzw. 5'-CMP verabreicht wurden, ist signifikant. Verglichen wurde der 26. mit dem 32. Versuchstag.

$$\begin{aligned}v &= n - 1 = 5 \\ \bar{x} &= 1,55 \\ s_{\bar{x}} &= 0,2354 \\ t &= 6,5845\end{aligned}$$

$$0,0005 > p > 0$$

Bei dieser Berechnung wurden die V.P. der Gruppen A und B ebenfalls zusammengefaßt.

8. Vergleich der Mittelwerte unabhängiger Meßreihen

Mit Hilfe des Prüfquotienten t läßt sich wiederum die Richtigkeit der Nullhypothese untersuchen, daß der Unterschied zwischen zwei Untersuchungsreihen rein zufällig ist.

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{sd} \quad \text{dabei gilt:}$$

$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$ = Differenz der Mittelwerte beider Meßreihen

$$sd = \sqrt{\frac{(S_1 + S_2) \cdot (n_1 + n_2)}{(n_1 + n_2 - 2) \cdot n_1 \cdot n_2}} \quad \text{dabei gilt:}$$

$$S = S(x^2) - \frac{(S(x))^2}{n}$$

Für $v = n_1 + n_2 - 2 \leq 200$ gilt die Student-Verteilung.

Bei der vorliegenden Arbeit wurde der Vergleich der Mittelwerte unabhängiger Meßreihen für den 26. Versuchstag zwischen Gruppe A ($n = 3$) mit 5'-UMP-Belastung und Gruppe B ($n = 3$) mit 5'-CMP-Belastung durchgeführt.

Bei einem errechneten t -Wert von 0,4348 und $v = n_1 + n_2 - 2 = 4$ ergab sich:

$$0,35 > p > 0,30$$

Danach besteht zwischen einer Belastung mit 5'-UMP und 5'-CMP kein Unterschied in Bezug auf die Plasmaharnsäurewerte.

II. Erläuterungen zur Harnsäurekonzentration und -ausscheidung im Urin

1. Harnsäurekonzentration im Urin

Nach ZÖLLNER (1960 (37)) liegen die Harnsäurekonzentrationen im Urin mit Werten von 20 - 70 mg/100 ml wesentlich höher als im Serum. Die Harnsäurekonzentration unserer Versuchsreihe liegt mit Ausnahme mehrerer Werte unter Allopurinol, nach dessen Zufuhr die Harnsäurekonzentration merklich abfiel, in diesem Bereich. Eine Einflußnahme von 5-UMP bzw. 5'-CMP konnte mit unserer Versuchsanordnung nicht festgestellt werden.

2. Harnsäureausscheidung im Urin

Die renale Ausscheidung stellt beim Menschen den quantitativ wichtigsten Weg der Elimination der Harnsäure dar. Man nimmt jedoch an, daß 5 - 15 % des Harnsäureumsatzes durch bakterielle Uricolyse im Darm verloren geht (ZÖLLNER, 1960 (38)).

Die Harnsäureausscheidungswerte bei gesunden Erwachsenen umfassen einen weiten Bereich (WYNGAARDEN, KELLEY, 1972 (34)). Die Werte unserer beiden V.P. liegen dabei im Normbereich (s. Tab. XIII, s. Abb. 13).

Nachfolgend sind die Ergebnisse von verschiedenen Arbeitsgruppen unter unterschiedlicher Diät zusammengefaßt.

Autor		Diätform	V.P. n	H _{HSR} (mg/die)
CHALMERS et al. (1968) (3)		low purine diet	1	483,0
NUGENT, TYLER (1959) (20)		low purine foods	5	501,14
SEEGMILLER et al. (1962) (28)		purinarmer Standarddiät	6	469,0
SEEGMILLER et al. (1961) (29)		purinarmer Standarddiät	6	433,0
WASLIEN et al. (1968) (31)		Formeldiät	5	373,4
ZOLLNER, GROBNER (1970) (42)		purinarmer Standarddiät	5	365,0
Eigene Ergebnisse	Gr. A	Formeldiät	1	400,5
	Gr. B	Formeldiät	1	311,8

TABELLE XXII: Harnsäureausscheidungswerte unter verschiedenen Diätformen

Die renale Harnsäureausscheidung liegt lt. ZÖLLNER (1960 (37)) unter purinarmer Kost bei Normalpersonen zwischen 300 und 600 mg pro Tag. Unsere eigenen Ergebnisse unter purinfreier Kost decken sich mit dem unteren Bereich dieser Normwerte.

Aus der nachstehenden Tab. XXIII ist ersichtlich, daß die unter Allopurinol erniedrigten Ausscheidungswerte unserer Versuchsreihe sehr gut mit den Ergebnissen von CHALMERS et al. (1968 (3)) übereinstimmen.

Autor	Diätform	V.P. n	Allopurinol (mg/die)	H _{HSR} (mg/die)
CHALMERS et al. (1968) (3)	low purine diet	1	600	210,0
Eigene Ergebnisse	Gr.A Formeldiät	1	400	231,0
	Gr.B Formeldiät	1	400	246,1

TABELLE XXIII: Harnsäureausscheidungswerte unter Allopurinol

Vergleichbare Werte unter Allopurinol und 5'-UMP-bzw. 5'-CMP-Gabe sowie unter alleiniger Verabreichung von 5'-UMP bzw. 5'-CMP waren nicht zu erhalten.

Nachstehend eine Übersicht der bei unserer Versuchsreihe ermittelten Ergebnisse.

F o r m e l d i ä t					
		Allopurinol 400mg/die		Allopurinol 400mg/die	
		UMP/CMP 3g/die		UMP/CMP 3g/die	
Serum- harnsäure- konzentration (mg/100 ml)	A	6,1 *	3,5	3,0 *	5,6
	B	3,8 *	1,9	1,3 *	3,0
Renale HSR- Ausscheidung (mg/die)	A	302,3 *	231,0	247,5 *	401,2
	B	254,8 *	246,1	194,3 *	391,4

TABELLE XXIV: Plasmaharnsäurespiegel und renale Harnsäureausscheidung von je einer V.P. aus Gr. A mit UMP-Gabe und aus Gruppe B mit CMP-Gabe am Ende der einzelnen Versuchsabschnitte

* Wert vom vorletzten Tag

Da die renale Harnsäureausscheidung in engster Beziehung zum Plasmaharnsäurespiegel steht, wurde auf weitergehende Erläuterungen verzichtet.

III. Kreatinin und Harnstoff-N in Plasma und Urin sowie Harnsäureclearance

Die Kreatininausscheidung ist nicht von der Nahrungszufuhr, sondern von der Masse der Muskulatur abhängig, da Kreatinin als Endprodukt des Muskelstoffwechsels im Harn erscheint. So ist die Ausscheidung bei einer gesunden Person mit gleichbleibender Tätigkeit annähernd konstant. Aus diesem Grund kann die Bestimmung der Kreatininausscheidung zur Kontrolle einer vollständigen Sammlung des 24-h-Urins herangezogen werden (MERCK, 1970 (18)).

Die von uns ermittelten Kreatinin- und Harnstoff-N-Werte befinden sich im Normbereich. Auf eine nähere Diskussion der Ergebnisse kann verzichtet werden, da zwischen Kreatinin- und Harnstoff-N einerseits und Allopurinol sowie 5'UMP bzw. 5'-CMP andererseits keine Beziehungen herstellbar sind.

Nachstehende Tab. XXV zeigt eine Zusammenstellung von Harnsäureclearance-Werten anderer Autoren sowie eigene Ergebnisse.

Autor	C_{HSR}
NUGENT, TYLER (1959) (20)	6,7 - 10,5
SEEGMILLER et al. (1962) (28)	6,4 - 10,0
Eigene Ergebnisse	3,9 - 9,62

TABELLE XXV: Werte der Harnsäureclearance

Was die renale Urat-Clearance betrifft, stellten bereits GAMP et al. (1966 (10)) fest, daß sie durch Allopurinol - ganz im Gegensatz zu den Urikosurika - nicht beeinflußt wird.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Der zu erwartende Abfall der Plasmaharnsäure unter einer purinfreien Formeldiät ist nur gering, da die Zeit zum Erreichen eines steady-states offenbar nicht ausreichte.
2. Unter Verabreichung von 400 mg/die Allopurinol zeichnete sich sofort ein signifikanter Abfall der Plasmaharnsäurewerte ab, die am 11. Tag unter Allopurinol auf 2,82 mg/100 ml (Gr. A) bzw. 2,57 mg/100 ml (Gr. B) und damit auf 54,97 % (Gr. A) bzw. 53,54 % (Gr. B) der Ausgangswerte absanken, also auf etwa die Hälfte.
3. Nach zusätzlicher Verabreichung von 5'-UMP bzw. 5'-CMP tritt ein erneuter leichter, jedoch signifikanter ($0,0025 > p > 0,0005$) Abfall der Harnsäureplasmaspiegel auf, wobei die Werte am 7. Tag unter Allopurinol + UMP bzw. CMP 2,42 mg/100 ml (Gr. A) sowie 1,9 mg/100 ml (Gr. B) und damit 85,82 % (Gr. A) bzw. 73,92 % (Gr. B) der Harnsäureplasmaspiegel am 11. Tag unter alleiniger Allopurinol-Gabe betragen.

Der in dieser Versuchsperiode zu verzeichnende neuerliche Abfall der Plasmaharnsäure ist mit größter Wahrscheinlichkeit auf die weitere Allopurinolwirkung zurückzuführen.

4. Nach Absetzen von Allopurinol steigen die Harnsäureplasmapwerte sofort wieder signifikant an und erreichen am 5. Tag dieser Periode mit Werten von 4,1 mg/100 ml (Gr. A) bzw. 3,3 mg/100 ml (Gr. B) 79,92 % (Gr. A) bzw. 68,75 % (Gr. B) der Ausgangswerte vom 1. Versuchstag.

5. Eine Einflußnahme von 5'-UMP bzw. 5'-CMP auf die Harnsäureplasmaspiegel konnte mit Hilfe der vorliegenden Versuchsanordnung nicht sicher festgestellt werden, läßt sich jedoch nicht beweisend ausschließen. Ein Einfluß erscheint jedoch aufgrund der diskutierten Theorien höchst unwahrscheinlich.
6. Zwischen der Gruppe A mit 5'-UMP-Belastung und der Gruppe B mit 5'-CMP-Belastung läßt sich kein signifikanter Unterschied bei den Plasmaharnsäurespiegeln feststellen (0,35 p 0,30).
7. Die Ausscheidungswerte im Urin verhalten sich analog zu den Plasmaharnsäurespiegeln. Sie fallen ebenfalls auf etwa die Hälfte der Ausgangswerte ab und werden analog nicht durch 5'-UMP bzw. 5'-CMP beeinflusst.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. BREHM, A.: Inaugural-Dissertation: Einfluß der Pyrimidinnucleotide 5'-UMP und 5'-CMP auf die durch Allopurinol erhöhte Orotsäureausscheidung unter den Bedingungen einer Formeldiät. München (1974), im Druck
2. CASKEY, C. T. The enzymology of feedback inhibition of glutamine phosphoribosylpyrophosphate
ASHTON, D. M. amidotransferase by purine ribo-
WYNGAARDEN, J.B.: nucleotides.
J. Biol. Chem., 239, 2570 (1964)
3. CHALMERS, R. A. A comparative study of the Xanthin-
KRÖMER, H. oxydase inhibitors Allopurinol and
SCOTT, J. T. Oxypurinol in man.
WATTS, R. W. E.: Clin. Sci., 35, 353 (1968)
4. CHASSON, A. L. Determination of Creatinine by means
GRADY, H. J. of Automatic Analysis.
STANLEY, M. A.: Americ. J. clin. Path., 35, 83
(1961)
5. DU BOIS, D. Nomogramm zur Bestimmung der
DU BOIS, E. F.: Körperoberfläche.
Arch. intern. Med., 17, 863 (1916)
6. ELION, G. B. Metabolic studies of Allopurinol,
KOVENSKY, A. an inhibitor of xanthine oxidase.
HITCHINGS, G. H. Biochem. Pharmacol., 15, 863 (1966)
METZ, E.
RUNDLES, R. W.:
7. EHRHART, S.: Inaugural-Dissertation: Verhalten
der Harnsäureausscheidung bei
dosierter oraler Belastung mit den
Purinmononucleotide 5'-AMP und
5'-GMP unter den Bedingungen einer
purinfreien Formeldiät.
München (1973)

8. FOX, J. H.
WYNGAARDEN, J.B.
KELLEY, W. N.: Depletion of erythrocyte phospho-
ribosylpyrophosphate in man, a
newly observed effect of allo-
purinol.
New Engl. J. Med., 283, 1177 (1970)

9. FRANKE, H.: Manuskript und Vortrag.
Thieme-Verlag, S. 52 (1969)

10. GAMP, A.
KNICK, B.
SCHILLING, F.: Behandlung der chronischen Gicht
durch Hemmung der Harnsäurebildung
mit Allopurinol.
Med. Klinik, 61, 1791 (1966)

11. GEIGY, J. R.: Documenta Geigy:
Wissenschaftliche Tabellen,
Basel, Schweiz (1962)

12. GRIEBSCH, A.
ZÖLLNER, N.: Normalwerte der Plasmaharnsäure
in Süddeutschland.
Z. Klin. Chem. Biochem.,
11, 1 (1973)

13. GRIEBSCH, A.
ZÖLLNER, N.: Verhalten der Harnsäurespiegel im
Plasma unter dosierter Zufuhr von
Nucleinsäuren.
Verhandlungen der deutschen Gesell-
schaft für innere Medizin,
76. Band (1970)

14. KELLEY, W. N.
ROSENBLOOM, F.M.
MILLER, J.
SEEGMILLER, J.E.: An enzymatic basis for variation
in response to Allopurinol.
New Engl. J. Med., 278, 287 (1968)

15. KELLEY, W. N.
WYNGAARDEN, J.B.: Effects of Allopurinol and Oxi-
purinol on Purine Synthesis in
Cultured Human Cells.
J. clin. Invest., 49, 602 (1970)

16. MCCOLLISTER, R.J. Pseudofeedback inhibition of purine synthesis by 6-mercaptapurine ribonucleotide and other purine analogues.
J. biol. Chem., 239, 1560 (1964)
17. MARSH, W. H. Automatische Harnstoff-N-Bestimmung.
FINGERHUT, B. Americ. J. clin. Path., 28, 681
KIRSCH, E.: (1957)
18. MERCK, E.: Klinisches Labor: Kreatinin.
Darmstadt (1970)
19. MIKKELSEN, W. M. The distribution of serum uric acid
DODGE, H. J. values in a population unselected
VALKENBURG, H.: as to gout or hyperuricemia:
Tecumseh, Michigan 1959-1960.
Amer. J. Med., 39, 242 (1965)
20. NUGENT, C. A. The renal excretion of uric acid
TYLER, F. H.: in patients with gout and in non-
gouty subjects.
J. clin. Invest., 39, 1890 (1959)
21. ORTNER, T.: Inaugural-Dissertation: Verhalten
der Harnsäureplasmaspiegel bei
dosierter, oraler Zufuhr der Purin-
mononucleotide 5'-AMP und 5'-GMP
unter den Bedingungen einer purin-
freien Formeldiät.
München (1972)
22. FETERS, I. P. Quantitative Clinical Chemistry,
VAN SLYKE, D. D.: Interpretations.
Bd 1, 950, Williams and Wilkins,
Baltimore (1946)
23. PRAETORIUS, E. Enzymatic determination of uric
FOULSEN, H.: acid with detailed directions.
Scand. I. Lab. Invest., 5, 273
(1953)

24. RUNDLES, R. W.: Metabolic effects of Allopurinol and Allo-xanthine.
Ann. rheum. Dis., 25, 615 (1966)
25. RUNDLES, R. W. Allopurinol in the treatment of
ELION, G. B. gout and secondary hyperuricemia.
HITCHINGS, G.H.: Bull. Rheum. Dis., 16, 400 (1966)
26. RUNDLES, R. W. Allopurinol in the treatment of
NETZ, E. N. gout.
SILBERMAN, H.R.: Ann. Int. Med., 64, 229 (1966)
27. RUNDLES, R. W. Effects of a xanthine oxidase in-
WYNGAARDEN, J.B. hibitor on thiopurine, on thiopurine
HITCHINGS, G. H. metabolism, hyperuricaemia and gout.
ELION, G. B. Trans. Ass. Amer. Phycns., 76, 126
SILBERMAN, H. R.: (1963)
28. SEEGMILLER, J. E. The renal excretion of uric acid
GRAYZEL, A. I. in gout.
HOWELL, R. R. J. clin. Invest., 41, 1094 (1962)
PLATO, C.:
29. SEEGMILLER, J. E. Uric acid production in gout.
GRAYZEL, A. I. J. clin. Invest., 40, 1304
LASTER, L. (1961)
LIDDLE, L.:
30. SKEGGS, L. T.: Automatische Harnstoff-N-Bestimmung.
Americ. J. clin. Path., 28, 311
(1957)
31. WASLIEN, C. I. Uric acid production in men fed
CALLOWAY, D. H. graded amounts of egg protein and
MARGEN, S.: yeast nucleic acid.
Amer. J. clin. Nutr., 21, 892 (1968)
32. WATTS, R. W. E. Xanthine oxidase activity in human
WATTS, J. E. M. tissues and its inhibition by
SEEGMILLER, J.E.: allopurinol.
J. Lab. clin. Med., 66, 688 (1965)

33. WYNGAARDEN, J.B. The regulation of activity of
 ASHTON, D. M.: phosphoribosylpyrophosphate
 amidotransferase by purine ribo-
 nucleotides: a potential feedback
 control of purine biosynthesis.
 J. biol. Chem., 234, 1492 (1959)
34. WYNGAARDEN, J.B. Gout in Metabolic basis of inherited
 KELLEY, W. N.: disease edited by Stanbury,
 Wyngaarden, Fredrichson.
 Chapter 39, 889
 Mc Graw-Hill, New York (1972)
35. WYNGAARDEN, J.B. Allopurinol in the treatment of
 RUNDLES, R. W. gout.
 METZ, E. N.: Ann. intern. Med., 62, 842 (1965)
36. ZÖLLNER, N.: Tannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels
 und der Stoffwechselkrankheiten.
 Thieme-Verlag, Stuttgart (1957)
37. ZÖLLNER, N.: Gicht.
 Der Internist, 1, 333 (1960)
38. ZÖLLNER, N.: Moderne Gichtprobleme,
 Ätiologie, Pathogenese, Klinik.
 Ergebn. inn. Med. und Kinderheilk.
 (Springer-Verlag, Berlin) 14. Band,
 321 (1960)
39. ZÖLLNER, N.: Eine einfache Modifikation der
 enzymatischen Harnsäurebestimmung.
 Normalwerte in der deutschen Be-
 völkerung.
 Z. Klin. Chem., 1. Jahrgang, Heft 6,
 178 (1963)
40. ZÖLLNER, N.: Die Behandlungen der Gicht und der
 Uratnephrolithiasis mit Allopurinol.
 Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 72,
 782 (1966)

41. ZÖLLNER, N. Einfluß verschiedener Purine auf
GRIEBSCH, A. den Harnsäurestoffwechsel.
GRÖBNER, W.: Ernährungs-Umschau, 2, 79 (1972)
42. ZÖLLNER, N. Der unterschiedliche Einfluß von
GRÖBNER, W.: Allopurinol auf die endogene und
 exogene Uratquote.
 Europ. J. clin. Pharmacol., 2,
 56 (1970)
43. ZÖLLNER, N. Allopurinol in der Behandlung der
SCHATTEN- Gicht und der Harnsäurenephro-
KIRCHNER, M.: lithiasis.
 Dtsch. med. Wschr., 92, 654 (1967)

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. N. Zöllner, der mir die Möglichkeit gab, meine Arbeit an seiner Klinik durchzuführen und mir freundlicherweise das Thema der Arbeit überließ.

Mein Dank gilt vor allem auch Herrn Dr. A. Griebisch, der mir mit seinem Rat stets zur Seite stand.

L E B E N S L A U F

Am 28. April 1947 wurde ich als Tochter des Bauunternehmers Heinrich Martin und seiner Ehefrau Waltraut Martin, geb. Mues, in Marl geboren.

Nach 4 Jahren Volksschule wurde ich in das neusprachliche Mädchengymnasium in Marl aufgenommen, das ich nach 6 Jahren mit der Mittleren Reife verließ. Von 1963 bis 1965 besuchte ich die Städtische Höhere Handelsschule in Recklinghausen. Vom Frühjahr 1965 bis Frühjahr 1966 nahm ich an Lehrgängen der Haushaltsschule der Englischen Fräulein in Wiesbaden und der Hotelberufsfachschule in Bad Reichenhall teil. Danach arbeitete ich in der Firma meines Vaters und besuchte vom Herbst 1966 an das Städtische Abendgymnasium in Gelsenkirchen, an dem ich im Februar 1969 die Reifeprüfung ablegte.

An der Ludwig-Maximilians-Universität in München studiere ich seit dem Sommersemester 1969 Medizin.

Im Frühjahr 1975 werde ich voraussichtlich das medizinische Staatsexamen ablegen.

Mit der vorliegenden Dissertation war ich vom Herbst 1972 bis zum Winter 1974 beschäftigt.

